

2. Solnick JV, Schauer DB: Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastritis and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 14:59-97, 2001.
3. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T: Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 282:2240-2245, 1999.
4. Handt LK, Fox JG, Stalis IH et al.: Characterization of feline *Helicobacter pylori* strains and associated gastritis in a colony of domestic cats. *J Clin Microbiol* 33:2280-2289, 1995.
5. Osato M, Ayub K, Le H-H et al.: Houseflies are unlikely reservoir or vector for *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 36:2786-2788, 1998.
6. Taylor DN, Blaser MJ: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 13:42-59, 1991
7. Asaka M, Kimura T, Kubo M et al.: Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 102:760-766, 1992.
8. Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr et al.: *Helicobacter pylori* in Hispanics: Comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 103:813-816, 1992.
9. Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T et al.: Long-term effect of *Helicobacter pylori* infection on serum pepsinogen. *Jpn J Cancer Res* 91:471-476, 2000.
10. 神谷 茂: *Helicobacter pylori* の遺伝子構造と病原性, *細菌誌* 55:629-648, 2000.
11. Kamiya S, Yamaguchi H: Adherence of *Helicobacter pylori* to gastric cell. In Yamamoto Y, Friedman H, Hoffman P (eds): *Helicobacter pylori* infection and immunity. 121-134, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2002
12. Yahiro K, Niidome T, Kimura Met al.: Activation of *H. pylori* vacA toxin by alkaline or acid conditions increase its binding to a 250-KD, receptor protein-tyrosine phosphatase β . *J Biol Chem* 274: 36693-36699, 1999
13. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S et al.: SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 295: 683-686, 2002
14. Covacci A, Rappuoli R: Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojans horses for the host cell. *J Exp Med* 191: 587-592, 2000
15. Yamaguchi H, Osaki T, Kurihara N et al.: Induction of secretion of interleukin-8 from human gastric epithelial cells by heat-shock protein 60 homologue of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 48: 927-933, 1999
16. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 325:1132-1136,1991.
17. Forman D, Newell DG, Fullerton F et al.: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 302:1302-1305, 1991.
18. Watanabe T, Tada M, Nagai H et al.: *Helicobacter pylori* induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 115:642-648, 1998.
19. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al.: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 13:784-789, 2001.
20. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B et al.: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 345, 1591-1594, 1995.
21. Emilia G, Longo G, Luppi M et al.: *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97:812-814, 2001.
22. 加藤元嗣, 穂刈 格, 杉山敏郎, 他: *H. pylori* 感染症の診断と除菌判定, *臨床医*, 27:28-33, 2001.
23. 村上和成, 沖本忠義, 佐藤竜吾, 他: わが国における薬剤耐性菌の現状とその問題点, *Helicobacter Res* 7:117-120, 2003.

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

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* (ディゼンテリー菌)、*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。

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、脾腫、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。

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ビブリオと呼ばれ、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。

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 (ベ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。

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, パラ疹, 腹痛, 下痢, 腸管出血	分離培養, ウイダール試験	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
ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症)	ジアルジア (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。起原菌の分離同定により確定診断される (COL-UMN 参照)。

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。起原菌として *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使用)。

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。

② 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。

③ 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食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。

④ 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重要な項目

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 (ドライスポ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。

⑤ 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、下痢毒は逆変身ラテックス凝集反応により検出する。

⑥ 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。他にサポ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食したり、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。

13 原虫性下痢症

a. アメーバ赤痢

赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) の感染により、下痢 (粘血便)、テネスマス、腹痛などの赤痢様症状が認められる。糞便内での栄養体や嚢子の存在を鏡検にて検出する。PCR 法も診断に有用である。

b. ジアルジア症

ランブル鞭毛虫 (*Giardia lamblia*) の経口感染により、1~3 週間の潜伏期を経て、嘔気・食欲不振・下痢・腹痛などが認められる。旅行者下痢症の原因となる。患者糞便内より、ランブル鞭毛虫抗原検出法および糞便内シスト検出蛍光抗体法を行い診断する。

c. クリプトスポリジウム症

Cryptosporidium parvum の感染により、4~5 日の潜伏期を経て、水様性下痢・嘔気・嘔吐・発熱などが認められる。血便はみられない。患者糞便内よりオーシストを検出することにより診断する。PCR 法による検査キットも市販されている。

治療の一般方針

B

治療方針の立て方

細菌性腸管感染症の急性期の治療は、下痢や発熱による脱水の是正に努める。また、腸内細菌叢の是正を図るためのプロバイオティクス (生菌製剤) の投与も考慮する。起因菌の排泄を抑制する止痢薬の投与は控える。

薬物療法

原因病原体が判明するまでの初期治療として、フルオロキノロン系薬 (ノルフロキサシン 300~600 mg/日、分 3) またはホスホマイシン (2 g/日、分 3~4) が 3 日間投与される。

a. 細菌性赤痢

成人にはフルオロキノロン系薬 (レボフロキサシン水和物 300 mg/日、分 3)、小児およびフルオロキノロン系薬が投与できない成人にはホスホマイシン (2 g/日、分 3~4) の 5 日間の投与が第 1 選択となる。耐性菌が増加しているため、感受性検査の結果により使用抗菌薬の変更を行う。

b. 腸チフス・パラチフス

クロラムフェニコール系薬は強い副作用があるため、フルオロキノロン系薬が第 1 選択薬である。投与量は通常の 1.3 倍として (レボフロキサシン 400 mg/日、分 4/トスフロキサシントシル酸塩水和物 600 mg/日、分 4)、14 日間投与する。フルオロキノロン系薬低感受性菌の場合、第 3 世代セフェム系薬 (セフトリアキソンナトリウム水和物 2 g/日、分 1、静脈内投与/セフォタキシムナトリウム 4 g/日、分 2、静脈内投与) を併用する。

c. コレラ

脱水の治療のための補液をまず行う。菌の排泄期間を短縮するために、フルオロキノロン系薬またはホスホマイシンの通常量の経口投与を 3 日間行う。

d. EHEC 感染症

感染早期における抗菌薬投与が有効であると考えられる。成人にはフルオロキノロン系薬 (レボフロキサシン水和物 300 mg/日、分 3)、小児にはホスホマイシン (2 g/日、分 4) を 3 日間投与する。プロバイオティクスの投与も推奨されている。溶血性尿毒症症候群 (HUS) の合併時には人工透析が有効である。

e. カンピロバクター腸炎

一般に自然治癒傾向の高い疾患であり、対症療法のみで軽快する例が多い。重篤に経過した場合や敗血症などを併発した場合にはマクロライド系 (クラリスロマイシン 400 mg/日、分 2/ロキタマイシン 600 mg/日、分 3)、ホスホマイシン (2 g、分 3~4) を 3~5 日間投与する。

f. サルモネラ腸炎 (非チフス性)

トスフロキサシントシル酸塩水和物 (450 mg/日、分 3) の 7 日間投与が推奨される。

g. 腸炎ビブリオ腸炎

自然治癒例が多い。脱水症状の改善には補液を行う。抗菌薬の投与は不要な場合が多い。

h. 病原性大腸菌感染症 (EHEC 除く)

自然治癒例が多い。補液、プロバイオティクスの投与などの補助療法を行う。重症例では成人にはフルオロキノロン系薬、小児・妊婦にはホスホマイシンの経口投与を行う。

i. 黄色ブドウ球菌性食中毒

食品中に蓄積されたエンテロトキシンによる疾病であるため、抗菌薬治療は無効である。脱水へ

の補液などの対症療法を行う。

j. ウェルシュ菌腸炎

自然治癒例が多いため、抗菌薬治療の必要はないと考えられる。

k. セレウス菌腸炎

アミノグリコシド系薬、マクロライド系薬が有効であるが、抗菌薬を使用しなくとも対症療法（脱水への処置）のみで軽快することが多い。

l. ウイルス性下痢症

ロタウイルス腸炎およびノロウイルス腸炎のいずれも自然治癒傾向がある。特異的抗ウイルス薬はないため、脱水への対策としての対症療法が行われる。

m. 原虫性下痢症

アメーバ赤痢に対してはメトロニダゾール（成人：1.0～1.5 g/日，分3～4，10日間）の経口投与

が有効である。ジアルジア症にはメトロニダゾール（成人：0.75～1.0 g/日，分3～4，7～10日間）またはチニダゾール（2 g/日，分1，7～10日間）が有効である。クリプトスポリジウム症にアジスロマイシン水和物やロキシシロマイシンなどのマクロライド系薬が有効であったとの報告がある。

予 防

C

「付けない」「増やさない」「殺す」という食中毒予防のための3原則は、腸管感染症の予防にとっても有用である。食品に食中毒起因病原体を付けない、食材中で病原体を増殖させない、十分な加熱調理により病原体を死滅させることが重要である。加えて、宿主の生体防御能を高めるために、十分な睡眠・栄養をとることが大切である。

13. カンピロバクター感染症

1 病名

カンピロバクター感染症 (campylobacteriosis)。

2 概要

カンピロバクター感染症には腹痛、下痢などの症状がみられるカンピロバクター腸炎と、敗血症や脳脊髄膜炎などを呈する全身性カンピロバクター症とがある。前者は主に *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* (以下 *C. jejuni*) により、後者は主に *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* (以下 *C. fetus*) によって引き起こされる。カンピロバクター腸炎は *Campylobacter* 属細菌によって汚染した食品の摂食により起こり、食中毒のピーク

は5～7月にある。全身性カンピロバクター症は妊婦や新生児に重篤な病態を引き起こす。カンピロバクター腸炎の後、脱髄性ニューロパチーであるギランバレー症候群 (Guillan-Barré syndrome: GBS) が発症することがあり、両者の関連性が推定されている。治療としてマクロライド、ホスホマイシン、フルオロキノロンが有効である。

3 病原体

1) 分類

Campylobacter 属細菌 (curved rod の意味) の分類を表1に示す¹⁾。カタラーゼ陰性菌として *Campylobacter concisus*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter sputorum*

表1 主な *Campylobacter* 属菌の分類

I. カタラーゼ陰性を示す菌群	
	<i>Campylobacter concisus</i>
	<i>Campylobacter curvus</i>
	<i>Campylobacter mucosalis</i>
	<i>Campylobacter rectus</i>
	<i>Campylobacter sputorum</i> subspecies <i>sputorum</i>
	<i>Campylobacter sputorum</i> subspecies <i>bubulus</i>
II. カタラーゼ陽性を示す菌群	
1.	42℃で発育可能な菌群 (thermophilic <i>Campylobacter</i>)
	<i>Campylobacter coli</i>
	<i>Campylobacter hyointestinalis</i>
	<i>Campylobacter jejuni</i> subspecies <i>jejuni</i>
	<i>Campylobacter jejuni</i> subspecies <i>doylei</i> * ¹
	<i>Campylobacter lari</i>
	<i>Campylobacter upsaliensis</i>
2.	42℃で発育不能な菌群
	<i>Campylobacter sputorum fetus</i> * ²
	<i>Campylobacter sputorum fetus venerealis</i>

*¹42℃での発育は極めて弱い

*²ある菌株では42℃の発育が可能である

(筆者作成)

IV 細菌性人獣共通感染症

などがあり、カタラーゼ陽性菌は42℃で発育可能な *Campylobacter coli*, *C. jejuni*, *Campylobacter lari* などと発育不能な *C. fetus* とに分類される。

2) 形態

グラム陰性で0.2～0.5×0.5～5.0μm大の細長いらせん状形態を示す(図1)。2つの菌が並んでS字形や“かもめの翼”状(gull-wing shape)を示す場合もある。一端または両端に1本の鞭毛を持ち活発な運動性を示し、特徴的なコルク栓抜き様運動(cork-screw-like motion)を呈する。芽胞は作らない。長期間の培養による栄養分の枯渇などにより、本菌は球状形態

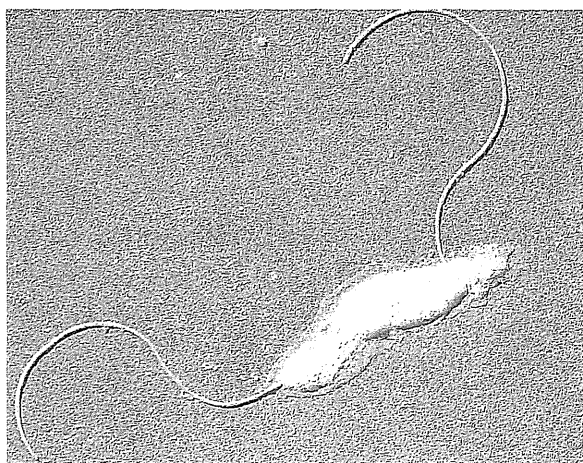


図1 *C. jejuni* の電顕像

らせん状の菌体の両端に鞭毛が認められる。

(日本細菌学会教育用スライド集より出典, 提供: 横浜市立市民病院感染症部, 相楽 裕子先生, 病原菌の今日的意味 改訂3版(松本慶蔵編). 医薬ジャーナル社, 大阪, 2003, p109) (カラー図譜 32頁)

(coccoid body)を示す。coccoid bodyは生きているが培養できない(viable but non-culturable)菌である^{2,3)}。

3) 性状

*Campylobacter*属細菌は、増殖に3～15%酸素を必要とする微好気性細菌(microaerophilic bacterium)である。オキシダーゼ陽性、ウレアーゼ陰性、リパーゼ陰性である。炭水化物非分解性で、アミノ酸またはTCA回路中の中間代謝物の異化によりエネルギーを獲得する。表2に主な *Campylobacter*属細菌の性状を示す⁴⁾。

C. jejuni NCTC11168株は、1,641,481 bp長のゲノムを有し、1,654の蛋白と54のRNA分子をコードしている⁵⁾。ゲノム上繰り返し配列が多数みられるため、滑り誤対合(slipped-strand mispairing)により抗原変異が起こりやすく、宿主の免疫能から回避することが可能である。プラスミドやバクテリオファージなどの遺伝因子が存在する⁶⁾。テトラサイクリン、カナマイシン、クロラムフェニコール耐性はプラスミド上に存在する。

*C. jejuni*は比較的低温で生残しやすい性状を有し、25℃で3日間しか生残しないが、10℃以下では20日間以上生残する。*C. coli*は馬尿酸加水分解陰性であり、*C. jejuni*と区別される。カンピロバクター腸炎の原因の5%程度を占める。*C. lari*はカタラーゼ陽性で、ナリジクス酸、セファロチンに耐性を示す。急性胃腸炎を引き起こす。*C. fetus*はウシやヒツジの流産を引き起こす菌であるが、ヒトにも感染する。免疫不全者や易感染性宿主(特に心臓弁膜症患者)に感染し、敗血

表2 *Campylobacter*属菌の性状

菌種	生化学性状			感受性*1		発育	
	オキシダーゼ	カタラーゼ	馬尿酸分解	ナリジクス酸	セファロチン	25℃	42℃
<i>C. jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	+	+	+	S	R	-	+
<i>C. coli</i>	+	+	-	S	R	-	+
<i>C. lari</i>	+	+	-	R	R	-	+
<i>C. fetus</i> subsp. <i>fetus</i>	+	+	-	R	S	+	-
<i>C. hyointestinalis</i>	+	+	-	R	S	+*2	+

*1 R: 抵抗性 S: 感受性

*2 菌株により異なる

(筆者作成)

症、髄膜炎、卵管炎、胎児感染、流産などの全身性感染症が起り、妊婦や新生児に重篤な病態を誘導する。小児などではまれにカンピロバクター腸炎に続発して、敗血症や髄膜炎が併発することがある。*C. hyointestinalis* はブタの腸内より検出される菌である。胃腸炎患者より分離されるが、ヒトに対する病原性は不明である。

4) 血清型別およびゲノタイプング

C. jejuni や *C. coli* などを対象とした耐熱性抗原 (Penner 型) および易熱性抗原 (Lior 型) による血清型別が行われる。Penner 型⁷⁾ は 100 °C, 1 ~ 2 時間加熱による菌体抽出抗原 (リポ多糖 (LPS)) の違いに基づくものであり, *C. jejuni* は 50 型以上, *C. coli* は 17 型以上に型別される。Lior 型⁸⁾ は, ホルマリン死菌の鞭毛抗原の違いに基づくものであり, *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* を含め 90 型以上に分けられる。

フラジェリン遺伝子型, パルスフィールド電気泳動パターン, リボタイプング, RAPD 法などの遺伝的手法を用いた菌株のゲノタイプングが行われ, 原因菌の特定, 感染経路の推定などの疫学的解析に有用である⁹⁾。

5) 病原因子

鞭毛蛋白遺伝子 *flaA* が不活化された場合, 鞭毛は短くなり運動性も低下するが, 同遺伝子 *flaB* の不活化は鞭毛の形態, 運動性に影響を与えない^{10, 11)}。鞭毛は付着や細胞内侵入にも重要であり, 鞭毛を欠く菌では宿主細胞への侵入性が低下する。*C. jejuni* は PEB1 や CadF などの付着因子を有する。PEB1 はグラム陰性菌の ABC トランスポート系蛋白のホモログであり, CadF はフィブロネクチン結合性蛋白である。外膜蛋白や LPS も本菌の腸管上皮細胞への付着因子として作用する^{12, 13)}。*C. jejuni* はマイクロフィラメントやミクログループを介して宿主細胞に侵入することが報告されており^{14, 15)}, 本菌の細胞内侵入は腸炎患者や感染サル腸管組織に認められている。腸管上皮細胞への本菌の侵入性は菌株により異なる。本菌は腸管上皮細胞の管腔側の他, 基底膜 (basolateral membrane) を介して (特に隣接細胞への二次感染時) 細胞内に侵入するものと考えられている。

なお, *C. jejuni* は, 細菌毒素として細胞致死性伸張化毒素 (cytotoxic distending toxin: CDT) 遺伝子 (*cdtA*, *cdtB*, *cdtC* から構成される) を有する¹⁶⁾。CdtA, B, C は三量体を形成し, このうち CdtB が毒素活性である DNase 活性を有する。CDT の作用により, 宿主細胞は伸張化し, 細胞周期が G2/M 期にアレストされ, やがて細胞死が起こる。CDT は outer membrane vesicle を介して菌体外へ分泌されている可能性が報告されている¹⁷⁾。また, 本毒素は宿主細胞からの IL-8 産生を誘導させる。本菌の鞭毛機能が CDT の分泌と IL-8 産生誘導を調節していることが報告されている¹⁸⁾。熱ショック蛋白遺伝子 *htrA* の不活化変異株は細胞侵入性の点で親株より劣り, 熱ショック蛋白の侵入性への関与が想定される¹⁹⁾。

本菌感染後, 宿主組織で産生されるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) や, ロイコトリエン B₄ (LTB₄) などの炎症性メディエーターも本菌の病原性発現に関与する²⁰⁾。*C. jejuni* は III 型分泌装置の遺伝子を保有しないが, ある種の菌株では IV 型分泌装置遺伝子を含む 37 kb のプラスミド pVir を保有することが明らかにされた。プラスミド上の Vir 遺伝子を欠失させた変異株では細胞内侵入ができない。約 10% の菌株が本プラスミドを有すると報告されている²¹⁾。シリンジ状の IV 型分泌装置を宿主細胞に刺し, *C. jejuni* が産生するエフェクター蛋白 (CiaB: *Campylobacter* invasion antigen B など) を宿主細胞内に移入させるものと想定される。

4 生態, 疫学

Campylobacter 属細菌は, ウシ, ブタ, ウマ, ヒツジ, イヌ, ネコ, ハムスター, ニワトリ, カモメなどの動物の, 主として腸管 (その他生殖器, 口腔内など) に生息する。ヒト腸管や口腔内からも *Campylobacter* 属細菌が検出される (病原性の強い *C. jejuni*, *C. fetus* などは通常検出されない)。本菌に汚染された生肉, 生乳, 飲料水, 食品 (特に鶏肉) を介してヒトへの経口感染する。鶏肉からの *Campylobacter* 属細菌の検出率は, わが国では 58.8% (912 試料/1,551 試料) を示す²²⁾。世界的にも鶏肉からの *Campylobacter* 属細菌の検出率は高く, 平均 50% 以上であることが報告されている²²⁾。

IV 細菌性人獣共通感染症

表3 病因物質別食中毒発生状況(2007～2009年, 厚生労働省統計より)

病因物質	平成19年(2007)			平成20年(2008)			平成21年(2009)		
	事件数	患者数	死者数	事件数	患者数	死者数	事件数	患者数	死者数
総数	1,289	33,477	7	1,369	24,303	4	1,048	20,249	7
細菌	732	12,964	—	778	10,331	—	536	6,700	—
サルモネラ属菌	126	3,603	—	99	2,551	—	67	1,518	—
ブドウ球菌	70	1,181	—	58	1,424	—	41	690	—
ボツリヌス菌	1	1	—	—	—	—	—	—	—
腸炎ピブリオ	42	1,278	—	17	168	—	14	280	—
腸管出血性大腸菌(VT産生)	25	928	—	17	115	—	26	181	—
その他の病原大腸菌	11	648	—	12	501	—	10	160	—
ウェルシュ菌	27	2,772	—	34	2,088	—	20	1,566	—
セレウス菌	8	124	—	21	230	1	13	99	—
エルシニア・エンテロコリチカ	—	—	—	—	—	—	—	—	—
カンピロバクター・ジエジユニ/コリ	416	2,396	—	509	3,071	—	345	2,206	—
ナグピブリオ	1	1	—	1	5	—	—	—	—
コレラ菌	—	—	—	3	37	—	—	—	—
赤痢菌	—	—	—	3	131	—	—	—	—
チフス菌	—	—	—	—	—	—	—	—	—
パラチフスA菌	—	—	—	—	—	—	—	—	—
その他の細菌	5	32	—	4	10	—	—	—	—
ウイルス	348	18,750	—	304	11,630	—	290	10,953	—
ノロウイルス	344	18,520	—	303	11,618	—	288	10,874	—
その他のウイルス	4	230	—	1	12	—	2	79	—
化学物質	10	93	—	27	619	—	13	552	—
自然毒	113	355	7	152	387	3	92	290	7
植物性自然毒	74	266	4	91	283	—	53	195	4
動物性自然毒	39	89	3	61	104	3	39	95	3
その他	8	20	—	17	47	—	17	19	—
病因物質の不明のもの	78	1,295	—	91	1,289	—	100	1,735	—

事件数はカンピロバクター・ジエジユニ/コリが最も多く、次いでノロウイルスであった。患者数ではノロウイルスによる食中毒が断然多く、1万人を超える。次いで多いのはカンピロバクター・ジエジユニ/コリ(2008～2009年)およびサルモネラ属細菌(2007年)であった。

事件あたりの患者数では、カンピロバクター・ジエジユニ/コリで少数(5.8～6.4人)だが、ウェルシュ菌(61.4～102.7人)やノロウイルス(37.8～53.8人)では多数となる特徴がある。

(医薬食品局食品安全部監視安全課「平成19年食中毒統計」、「平成20年食中毒統計」、「平成21年食中毒統計」より)

検出率が高率である国としてオーストラリア(100%)、アルゼンチン(92.9%)、ニュージーランド(89.1%)、トリニダード・トバゴ(84.6%)などがある。

一方、検出率が低率である国として、エストニア(8.1%)、ベルギー(17.0%)、旧ソ連(19.1%)、スイス(25.1%)などがある。また、ペットを介したヒトへの感染も起こる。

わが国の食中毒事件の34.3%(1,270事件/3,706事

件:2007～2009年)が、*Campylobacter*属細菌(80～90%は*C. jejuni*)の感染による(表3)。事件数(300～500事件/年)では、2007年以降*Campylobacter*による食中毒が首位を占めている。しかし、患者数ではノロウイルスによる10,874人(2009年)が最も多く、カンピロバクターによる2,206人(2009年)は2位となっている。カンピロバクター腸炎では1件あたりの患者数は5.8～6.4人/事件であり、ウェルシュ菌(61.4～

102.7人/事件), ノロウイルス (37.8~53.8人/事件), サルモネラ (12.5~17.7人/事件) に比べ少ないのが特徴となる。散発性下痢症患者 (特に小児) から高頻度に検出される。食中毒の発生は5~7月がピークとなり, サルモネラ属細菌による食中毒発生ピークより約2カ月先行する。本属細菌は比較的低温で生残しやすく, 乾燥に弱いなどの性状を有するためと考えられている。*C. jejuni* は25°Cで3日間しか生残しないが, 10°C以下では20日間以上生残する。

全身性カンピロバクター感染症は, ウマ, ウシ, ヒツジなどの腸管に生息する *C. fetus* が, これらの糞便を介してヒトに感染する。また, 性行為を介した感染も想定されている。

GBS患者の10~30%で, 血清学的に *C. jejuni* 感染が推測され, そのうちの25~88%で糞便より本菌の分離が陽性であった。分離菌株では, Penner 19型が最も多く (50%以上), 次いで2型, 4型が多い。また, Lior 7型菌の検出率も高い。カンピロバクター感染者の約0.1%の割合でGBSが発症するものと考えられている^{23, 24)}。

5 臨床

1) 症状

1. カンピロバクター腸炎

原因菌は *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* などであるが, 80~90%は *C. jejuni* 感染による。*C. jejuni* は感染性が強く, ヒトを対象とした研究において500~800 cfuの本菌の投与が感染症状を引き起こした²⁵⁾。本菌に汚染した食肉 (特に鶏肉), 生乳, 飲料水を摂取後1~7日 (平均3日) で, 下痢, 腹痛, 発熱, 全身倦怠感などの症状が認められる。時に嘔吐や血便などもみられる。下痢は1日4~12回にもおよび, 水様便, 泥状便で, 膿, 粘液, 血液が混じることがある。本症では腹痛が強く長く続くという特徴がある。

2. 全身性カンピロバクター症

C. fetus はウシやヒツジの流産を引き起こす菌であるが, ヒトにも感染する。免疫不全者や易感染性宿主 (特に心臓弁膜症患者) に感染し, 敗血症, 髄膜炎, 卵管炎, 胎児感染, 流産などの全身性感染症が起り, 妊婦や

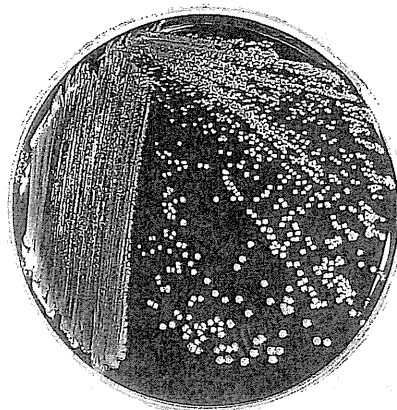


図2 *C. jejuni* のコロニー
血液寒天培地にて42°C, 2日間微好気培養を行った。
(筆者提供)

新生児に重篤な病態を誘導する。小児などではまれにカンピロバクター腸炎に続発して, 敗血症や髄膜炎が併発することがある。感染源は不明な場合が多い。

3. ギランバレー症候群 (GBS)

C. jejuni 腸炎の後, 1~3週に炎症性脱髄性ニューロパチーであるGBSが合併することがある。症状として筋力低下, 顔面神経麻痺などの運動麻痺や異常知覚, 不整脈, 多汗などの自律神経障害などが認められる。

C. jejuni のLPSに神経細胞に存在する糖脂質GM₁, ガングリオシドと類似した構造があり (分子相同性 [molecular mimicry]), 本菌感染後抗GM₁抗体が産生され, これが自己免疫的に神経細胞に作用する発症メカニズムが想定されている^{26, 27)}。外眼筋麻痺, 小脳性失調, 深部腱反射消失を3徴とするフィッシャー症候群 (Fischer's syndrome) と *C. jejuni* 感染との関連も想定されている。

2) 診断

患者材料 (糞便, 血液, 膿, 脳脊髄液) や原因食品を直接塗抹してグラム染色を行い, 菌の存在を確認する²⁸⁾。同材料をスキロー (Skirrow) 培地 (ポリミキシンB, トリメトプリム, バンコマイシン含有), またはCCDA培地 (charcoal, セフォペラゾン, デオキシコール酸含有) に接種する²⁹⁾。微好気ガス (O₂ 5%, CO₂ 10%, N₂ 85%) 下に42°C, 2日間微好気培養を行う。直径1~2 mmの湿潤でやや褐色を帯びたコロ

IV 細菌性人獣共通感染症

ニーが形成される(図2)。

C. jejuni, *C. coli* はナリジクス酸感受性, セファロチン耐性を示すが, *C. lari* はナリジクス酸耐性, セファロチン感受性である。*C. jejuni* と *C. coli* とは, 馬尿酸分解能により同定可能である (*C. jejuni* 陽性, *C. coli* 陰性)。馬尿酸加水分解試験を簡易・迅速化した判定キット(RIDZyme HIP-M)が市販されており, 少量の菌を用いて迅速に(1時間余り), *C. jejuni* と *C. coli* の判別が可能となる³⁰⁾。*C. fetus* を考慮する場合は培養温度を37℃とする。らせん状のグラム陰性菌でオキシダーゼ陽性を確認する。

培養検査によらない迅速診断法として, DNAプローブ法やPCR法などの遺伝子学的診断法も有用である。PCR法は感度の高い検査法であるため, 下痢便などのように被験材料中に存在する起因菌数が多い場合のみならず, 原因食のように含有起因菌数が少ない場合にも起因菌の検出が可能である。近年, フラジェリン遺伝子型, パルスフィールド電気泳動パターン, リボタイピング, RAPD法などの遺伝的手法を用いた菌株のゲノタイピングが行われており, 原因菌の特定, 感染経路の推定などの疫学的解析に有用である。耐熱性抗原(LPS), および易熱性抗原(鞭毛抗原)に基づく血清型別の判定は, 疫学調査に有用である。また, 患者血清中の補体結合(CF)抗体価を測定することも可能だが, 本症の経過が急性であることや分離培養が可能であることより, 本症に血清学的診断はそれほど重要ではない。

3) 治療

1. カンピロバクター腸炎

一般に自然治癒傾向の高い疾患であり, 対症療法のみで軽快する例が多い。重篤に経過した場合や敗血症などを併発した場合にはエリスロマイシン, クラリスロマイシン, アジスロマイシンなどのマクロライド, ホスホマイシン, フルオロキノロンの投与を行う。近年, これらの抗菌薬に対する耐性株が増加している。*C. jejuni* のマクロライドおよびフルオロキノロンに対する耐性率は, それぞれ10%および19~47%と高率である³¹⁾。抗菌薬の決定は薬剤感受性試験に基づき行うべきである。

2. 全身性カンピロバクター症

抗菌薬を投与することが要求される。*C. fetus* にも *C. jejuni* や *C. coli* と同様, エリスロマイシン, ホスホマイシン, フルオロキノロンなどが有効である。その他第3世代セフェム, アンピシリン, アミノグリコシドなども用いられる。*C. fetus* はバシトラシン, ノボピオシンには耐性である。

3. ギランバレー症候群 (GBS)

カンピロバクター感染との関与が疑われているが, その治療はGBSの神経症状が対象となる。

4) 予防

C. jejuni, *C. coli*, *C. fetus* などの *Campylobacter* 属細菌は低温を好む傾向がみられるため, これらの菌に汚染された食材は長期間冷蔵保存せずに十分な加熱調理を行う。生理食塩水中での *C. jejuni* の生存期間は, 10℃以下で20日以上, 15℃で15日, 20℃で7日, 25℃で3日であることが報告される³²⁾。感染者の糞便から本菌は2~3週間にわたり検出されるが, 手指や食品を介して健康人へ感染する可能性は極めて低い。患者の糞便や血液は滅菌処理し, これらに汚染されたとと思われる衣類, 物品は消毒を行う。本属細菌は, 通常消毒剤(0.1~0.2%塩化ベンザルコニウム, 0.05~0.1%グルコン酸クロルヘキシジン)に感受性である。

(神谷 茂)

【文献】

- 1) Nachamkin I, Skirrow MB: *Campylobacter*, *Arcobacter* and *Helicobacter*. In: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections volume 2 (Collier L, Balows A, Sussman M ed), 9th ed, Arnold, London, 1998, p1237-1256
- 2) Barer MR, Gribbon LT, Harwood CR, et al: The viable but non-culturable hypothesis and medical microbiology. *Rev Med Microbiol* 4: 183-191, 1993
- 3) 神谷 茂: VNC. 医学のあゆみ 200: 1070-1071, 2002
- 4) 神谷 茂: カンピロバクター感染症, エマージングディーズ(竹田美文, 五十嵐章, 小島荘明編), 近代出版, 東京, 1999, p47-52
- 5) Parkhill J, Wren BW, Mungall K, et al: The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature* 403: 665-668, 2000
- 6) Taylor DE: Genetics of *Campylobacter* and *Helicobacter*.

- Ann Rev Microbiol 46 : 35-64, 1992
- 7) Penner JL, Hennessy JN : Passive hemagglutination technique for serotyping of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on the basis of soluble heat stable antigens. J Clin Microbiol 12 : 732-737, 1980
 - 8) Lior H, Woodward DL, Edgar JA, et al : Serotyping of *Campylobacter jejuni* by slide agglutination based on heat-labile antigenic factors. J Clin Microbiol 15:761-768, 1982
 - 9) Wassenaar TM, Newell DG : Genotyping of *Campylobacter* spp. Appl Environ Microbiol 66 : 1-9, 2000
 - 10) Nuijten PJM, Wassenaar TM, Newell DG, et al : Molecular characterization and analysis of *Campylobacter jejuni* flagellin genes and proteins. In: *Campylobacter jejuni* : current status and future trends (Nachamkin I, Blaser MJ, Tomkins LS ed), American Society for Microbiology, Washington DC, 1992, p282-296
 - 11) Guerry P, Alm RA, Power ME, et al : Molecular and structural analysis of *Campylobacter* flagellin. In: *Campylobacter jejuni* : current status and future trends (Nachamkin I, Blaser MJ, Tomkins LS ed), American Society for Microbiology, Washington DC, 1992, p267-281
 - 12) Kervella M, Pages JM, Pei Z, et al : Isolation and characterization of two *Campylobacter* glycine-extracted proteins that bind to HeLa cell membranes. Infect Immun 61 : 3440-3448, 1993
 - 13) Pei Z, Blaser MJ : PEBI, the major cell-binding factor of *Campylobacter jejuni*, is a homolog of the binding component in gram-negative nutrient transport systems. J Biol Chem 268 : 18717-18725, 1993
 - 14) Konkel ME, Hayens SF, Jones LA, et al : Characteristics of the internalization and intracellular survival of *Campylobacter jejuni* in human epithelial cell cultures. Microbial Pathogen 13 : 357-370, 1992
 - 15) Oelschlaeger TA, Guerry P, Kopecko DJ : Unusual microtubule-dependent endocytosis mechanisms triggered by *Campylobacter jejuni* and *Citrobacter freundii*. Proc Natl Acad Sci USA 90 : 6884-6888, 1993
 - 16) Wassenaar TM : Toxin production by *Campylobacter* spp. Clin Microbiol Rev 10 : 466-476, 1997
 - 17) Lindmark B, Rompikuntal PK, Vaitkevicius K, et al : Outer membrane vesicle-mediated release of cytolethal distending toxin (CDT) from *Campylobacter jejuni*. BMC Microbiol 9 : 220, 2009
 - 18) Zheng J, Meng J, Zhao S, et al : *Campylobacter*-induced interleukin-8 secretion in polarized human intestinal epithelial cells requires *Campylobacter*-secreted cytolethal distending toxin and toll-like receptor-mediated activation of NF- κ B. Infect Immun 76:4498-4508, 2008
 - 19) Ketley JM : Virulence of *Campylobacter* species : a molecular genetic approach. J Med Microbiol 42 : 312-327, 1995
 - 20) Everest PH, Cloe AT, Hawkey CJ, et al : Roles of leukotriene B₄, prostaglandin E₂, and cyclic AMP in *Campylobacter jejuni*-induced intestinal fluid secretion. Infect Immun 61 : 4885-4887, 1993
 - 21) Ambur OH, Davidsen T, Frye SA, et al : Genome dynamics in major bacterial pathogens. FEMS Microbiol Rev 33 : 453-470, 2009
 - 22) Suzuki H, Yamamoto S : *Campylobacter* contamination in retail poultry meats and by-products in the world : A literature survey. J Vet Med Sci 71 : 255-261, 2009
 - 23) van Doorn PA : What's new in Guillan-Barre syndrome in 2007-2008 ? J Peripher Nerv Syst 14 : 72-74, 2009
 - 24) Janssen R, Krogfelt KA, Cawthraw SA, et al : Host-pathogen interaction in *Campylobacter* infections : the host perspective. Clin Microbiol Rev 21 : 505-518, 2008
 - 25) Black RE, Levine MM, Clements ML, et al : Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. J Infect Dis 157 : 472-479, 1988
 - 26) 結城伸泰 : カンピロバクター腸炎とギラン・バレー症候群. 臨床病理 47 : 713-718, 1999
 - 27) Koga M, Yuki N : *Campylobacter jejuni* cst-II polymorphism and association with development of Guillan-Barre syndrome. Neurology 69 : 1727-1728, 2007
 - 28) Moore JE, Corcoran D, Dooley JSG, et al : *Campylobacter*. Vet Res 36 : 351-382, 2005
 - 29) 杉浦由紀恵, 伊藤沙織, 佐藤和浩ほか : 市販 *Campylobacter* 選択分離培地の比較検討. 臨床と微生物 30 : 757-761, 2003
 - 30) 中上佳美, 篠田香織, 元林富博ほか : 下痢症より分離した *Campylobacter* sp. を対象とした RIDZyme HIP-M の基礎的検討. 臨床と微生物 31 : 453-457, 2004
 - 31) Luangtongkum T, Jeon B, Han J, et al : Antibiotic resistance in *Campylobacter* : emergence, transmission and persistence. Future Microbiol 4 : 189-200, 2009
 - 32) 山村勝幸, 佐藤一江, 藤本 登 : 鶏の *Campylobacter jejuni* の研究 : 鶏の腸内容物よりの *Campylobacter* の分離ならびに鶏肉での生存期間について. 感染症誌 57 : 817-822, 1983

最新医学 別冊

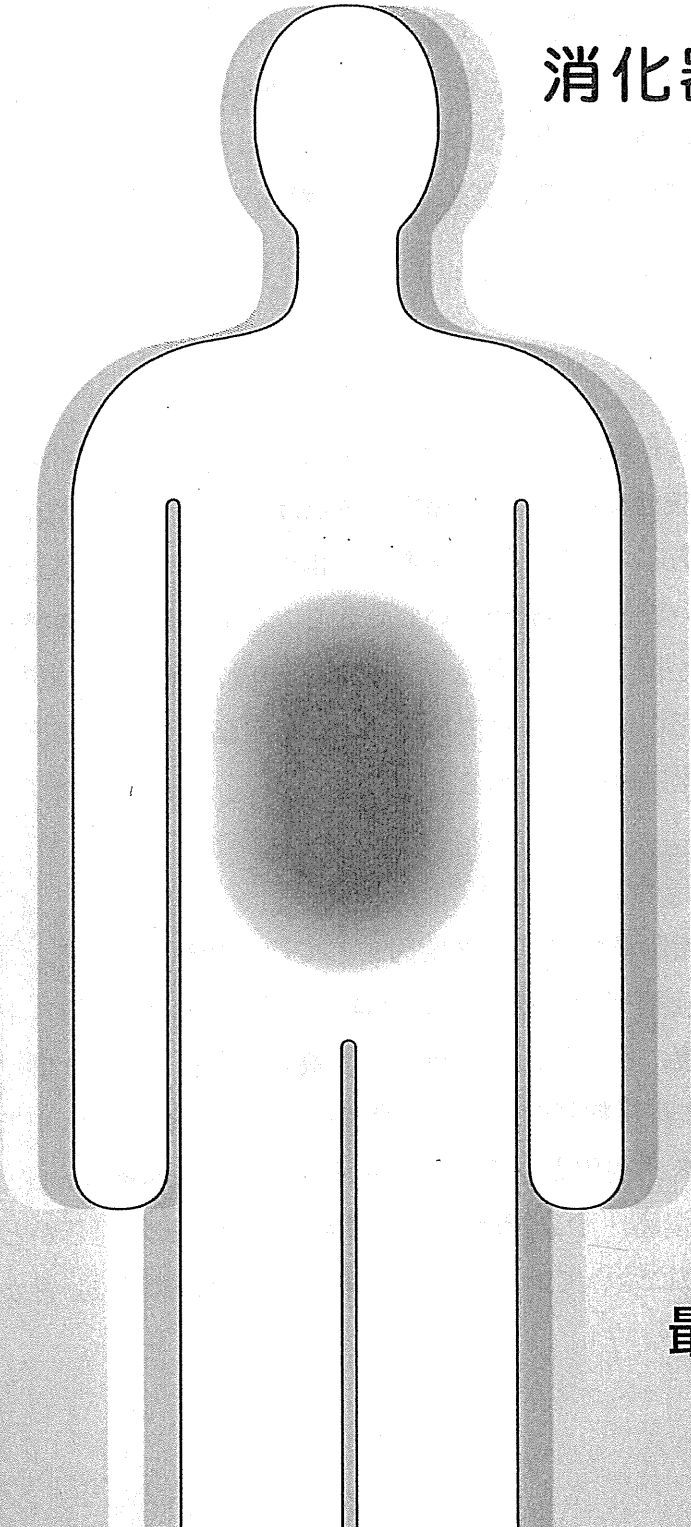
新しい診断と治療のABC 6

消化性潰瘍

改訂第2版

消化器 1

編集 浅香 正博



最新医学社

第1章

概論・疫学

疫学

要旨

我が国の患者数は、胃潰瘍では年齢とともに増加し、十二指腸潰瘍では40歳まで漸増、それ以上で横ばいで、全体に胃潰瘍>十二指腸潰瘍である。1996年以降は両疾患とも減少している。死亡率は、両疾患とも年齢とともに上昇する。1969年以降は、胃潰瘍では1989年から1999年にかけての微上昇を除いて低下しているのに対し、十二指腸潰瘍では低下/横ばい、微上昇、横ばいとなっている。胃潰瘍患者では胃がんリスクが高い。

はじめに

消化性潰瘍である胃潰瘍と十二指腸潰瘍は、胃酸やペプシンなどの作用で、粘膜の表面に傷がつき、粘膜下組織が露出する疾患である。両者は共通点もあるが、異なる面もある。消化性潰瘍には、罹患を把握する制度がないこと、再発が多いことから、正確な罹患率の把握は困難である。我が国で利用可能なデータは、患者調査による患者数、人口動態による死亡率のデータである。消化性潰瘍のリスク要因、頻度とその年次変化について述べる。

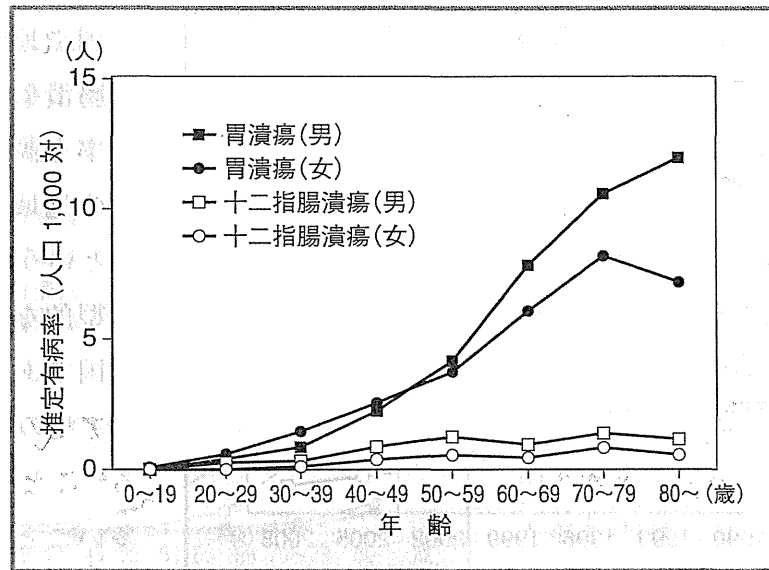
リスク要因

胃潰瘍と十二指腸潰瘍のリスク要因としては、喫煙¹⁾、飲酒、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、ステロイド系薬剤、精神的ストレス、長時間の空腹、などがある。ほかに、高塩食品¹⁾、熱い食事や強い香辛料などによる胃粘膜の傷害や、胃酸の分泌を促進するホルモンの過剰などもリスク要因となる。胃に生息する *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が胃潰瘍・十二指腸潰瘍の原因であることが明らかとなり、これらの疾患については、*H. pylori* の除菌が2000年11月から保険適用となった。

●キーワード

有病率
死亡率
胃がん
膵がん
Helicobacter pylori

図1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の性年齢階級別推定有病率(2008年)

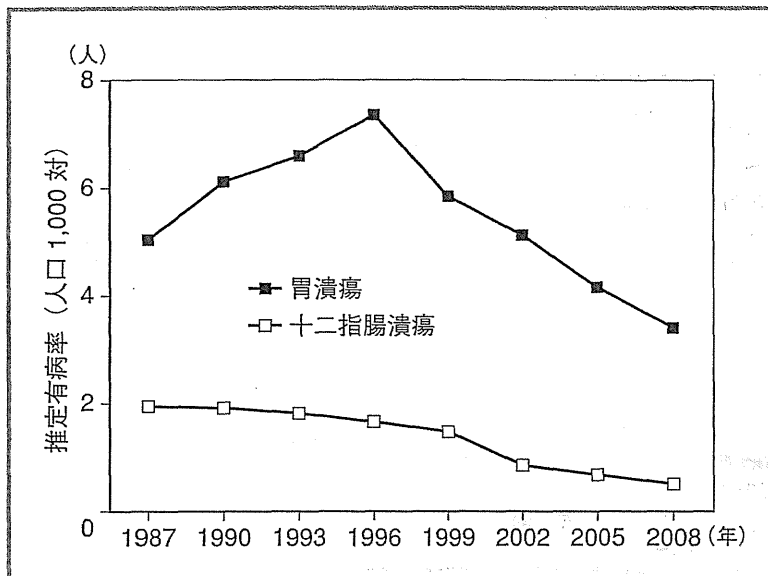


有病率

患者調査²⁾は、詳細な調査を3年ごとに厚生労働省が医療機関を対象に実施するものである。医療機関の診断であるので、病名は比較的信頼性が高いとされている。患者調査から推定した胃潰瘍と十二指腸潰瘍の患者総数を人口で割った有病率 (prevalence) の性年齢分布を図1に、年次変化を図2に示す。患者総数は、胃潰瘍と十二指腸潰瘍の病名で、調査時点に医療機関を受診している患者の総数を推定したものである。病気であっても入院もしくは通院中でない場合にはカウントされないので、患者数÷人口は有病率(病気を罹っている人の数÷人口)とは厳密には多少異なるが、ここでは患者数÷人口を有病率とする。我が国では人口に大きな変化がないので、図2の年次変化は患者数の変化と並行していると考えてよい。なお、年齢調整を行っていないため、高齢化する人口構成の影響は除かれていない。

我が国では、有病率は胃潰瘍>十二指腸潰瘍である。胃がんは、十二指腸潰瘍患者では少なく、胃潰瘍患者に比較的多いことが報告されている^{3~5)}。これは、十二指腸潰瘍は胃がんのリスクとならない前庭部胃炎を伴うことが多いのに対し、胃潰瘍は胃全体が炎症を起す汎胃炎や体部胃炎という、胃がんの発生のリスクが高い病変を伴うことが多いことによると考えられている⁴⁾。なお、十二指腸潰瘍を引き起す *H. pylori* 感染が膵がん発生のリスクを高めることが、米国での研

図2 胃潰瘍，十二指腸潰瘍推定有病率の年次変化



2008年の年齢別の分析では，胃潰瘍が男女共，女性の80歳以上を除いて年齢とともに上昇しているのに対し，十二指腸潰瘍では40歳以上でほぼ横ばいである。胃潰瘍は胃粘膜の防御因子の弱体化によって発生するとされているので，長期間の *H. pylori* による炎症や加齢による影響が大きいために年齢が影響すると考えられる。一方，十二指腸潰瘍は攻撃因子であるペプシンや酸分泌の過剰が原因とされているので，年齢との関連が比較的弱いと考えられる。1990年頃には，40歳以上では胃潰瘍が，40歳未満では十二指腸潰瘍が高いという報告⁹⁾があるが，2008年では全体に胃潰瘍のほうが高い。

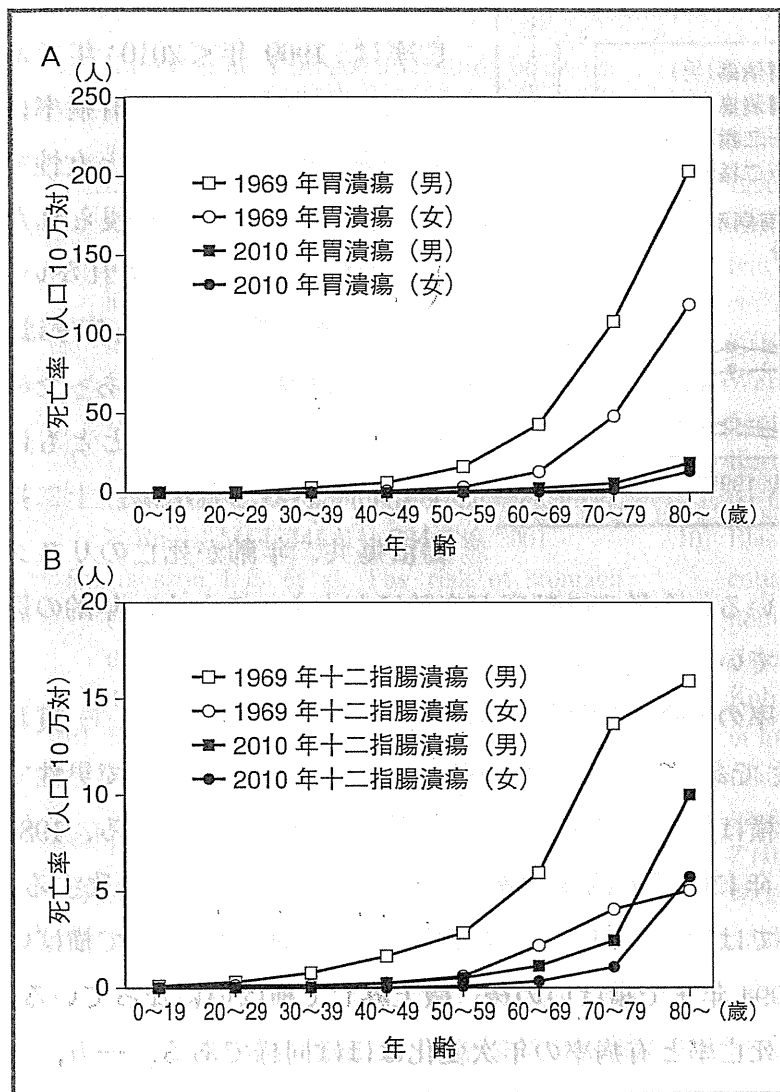
男女を比較すると，胃潰瘍では50歳未満では男性<女性で，50歳以上では男性>女性である。十二指腸潰瘍では一貫して男性>女性となっている。両疾患とも50歳以上で男性に多いことは，喫煙などの生活習慣の影響が考えられる。胃潰瘍が50歳未満で女性に多いことは，可能性としてホルモン環境の違いが考えられる。

年次推移を見ると，十二指腸潰瘍は1987年以降の観察期間中一貫して漸減しているのに対し，胃潰瘍は1996年まで上昇した後に低下している。有病率は，罹患率（新規発生率）と平均罹病期間（初めて病気に罹ってから完治するもしくは死亡するまでの平均期間）にそれぞれ比例する。H₂ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬は，消化性潰瘍に有効な薬剤ではあるが，治療休止後の再発を抑制する作用は弱いので，有病率にほとんど影響しない。一方，*H. pylori* の除菌は再発

究で報告されている⁶⁾。

国や地域別に，胃潰瘍と十二指腸潰瘍の頻度の比と胃がん死亡率を調べた研究で，胃潰瘍優位の地域では胃がん死亡率が高いという報告がある⁷⁾。我が国は，典型的な胃潰瘍優位の胃がん多発国である。病原性が強い東アジア型の *H. pylori* が大部分である⁸⁾ことや，高塩食品の摂取が多いことなどが影響していると考えられる。

図3 胃潰瘍(A), 十二指腸潰瘍(B)の性年齢階級別死亡率(1969年と2010年)



を抑制するので、除菌治療を受ける症例が多くなると消化性潰瘍の有病率は低下する。2002年に十二指腸潰瘍の有病率の低下が大きいのは、除菌の保険適用の影響が考えられる。

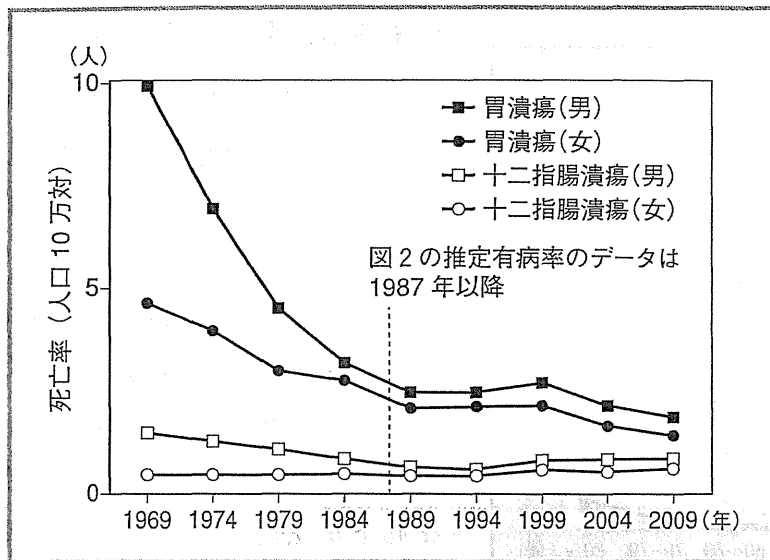
前述したように、胃潰瘍は高齢に多いことから、高齢人口の増加が1996年までの増加の一因と考えられる。1999年で大きな低下が見られる。胃潰瘍と胃がんは感染年齢が低いとリスクが高いが、十二指腸潰瘍のリスクは感染年齢と無関係という報告¹⁰⁾がある。小児期の衛生環境の改善により、感染者の感染年齢が高くなったことで1999年から胃潰瘍の有病数が低下した可能性がある。胃がんについては*H. pylori*感染の低下によると考えられる罹患率低下が、1980年代の後半から観察されている¹¹⁾。

死亡率

消化性潰瘍による死亡の多くは、出血や穿孔による。このため、消化性潰瘍に何らかの要因が加わらないと死亡に至らない。合併症、症状が弱いことなどによる受診の遅れ、診断の遅れなどの医学的な要因に加え、社会的な要因として、医療機関へのアクセスなどが影響する。このため、死亡率は消化性潰瘍全体の状況を必ずしも反映しないが、指標としての信頼性は比較的高い。

図3に1969年と2010年の年齢別死亡率¹²⁾を示す。胃潰瘍では、男性>女性で、男女共、年齢とともに上昇し、各年齢で1969年>2010年である。十二指腸潰瘍では、全体の死亡率が低いことを除け

図4 胃潰瘍，十二指腸潰瘍死亡率の年次変化



要因となっている。合併症の頻度が高齢ほど大きいことも、年齢の影響を大きくしていると考えられる。

図4に死亡率の年次変化を示す。胃潰瘍，十二指腸潰瘍共，一貫して男性>女性である。胃潰瘍では，1989年から1999年まで男性で漸増，女性で横ばいとなっている以外は一貫して低下している。1989年から1999年にかけての漸増は有病率の上昇と時期が一致する。十二指腸潰瘍では，男性は1994年まで低下の後，微上昇して横ばいに，女性は1994年まで横ばいの後，微上昇して横ばいになっている。胃潰瘍では，死亡率と有病率の年次変化はほぼ同様である。一方，十二指腸潰瘍では，有病率は1999年以降で漸減，死亡率は1994年に比べて微上昇後横ばいと，有病率と死亡率の変化に乖離がある。十二指腸潰瘍も死亡率は高齢ほど高いので，人口の高齢化が影響している可能性が考えられる。

ば80歳未満では胃潰瘍と同様である。女性の80歳以上の死亡率は1969年<2010年である。胃潰瘍について，有病率は50歳未満で男性<女性と女性で80歳以上での低下が観られたが，死亡率では観察されない。また，十二指腸潰瘍の有病率は，40歳以上では横ばいであったのに対し，死亡率は年齢とともに上昇している。胃潰瘍，十二指腸潰瘍共，年齢が死亡のリスク

文献

- 1) Kato I, et al: A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol, and diet. *Am J Epidemiol* 135 (5): 521-530, 1992.
- 2) 厚生労働省患者調査, 2008.
- 3) Take S, et al: The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 100 (5): 1037-1042, 2005.
- 4) Uemura N, et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345 (11): 784-789, 2001.
- 5) Hansson L E, et al: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 335 (4): 242-249, 1996.
- 6) Risch H A, et al: ABO blood group, *Helicobacter pylori* seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Nat Cancer Inst* 102 (7): 502-505, 2010.
- 7) Correa P, et al: The relationship between gastric cancer frequency and the ratio of gastric to duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 9 (Suppl 2): 13-19, 1995.
- 8) Azuma T: *Helicobacter pylori* CagA protein variation associated with gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol* 39 (2): 97-103, 2004.
- 9) Watanabe Y, et al: Epidemiological study of peptic ulcer disease among Japanese and Koreans in Japan. *J Clin Gastroenterol* 15 (1): 68-74, 1992.
- 10) Blaser M J: Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 55 (3): 562-565, 1995.
- 11) Kobayashi T, et al: Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. *Gastric Cancer* 7 (4): 233-239, 2004.
- 12) 厚生労働省人口動態統計, 2011.