Yersinia enterocolitica 感染症

Yersinia enterocolitica

東京農工大学　大学院　農学研究院　動物生命科学部門　准教授　**林谷　秀樹**
Hideki Hayashidani (Cooperative Department of Veterinary Medicine)
Tokyo University of Agriculture and Technology

1. *Yersinia enterocolitica* とは

Y. enterocolitica は、腸内細菌科 *Yersinia* 属に属するグラム陰性通性嫌気性桿菌である。本属菌には現在14菌種があり、ペストの病原体として知られる *Y. pestis* も本属菌に含まれる。本菌によって引き起こされる感染症は、仮性結核菌として知られる *Y. pseudotuberculosis* によるものと合わせてエルシニア症と総称される。

Y. enterocolitica は至適発育温度は28℃付近で、4℃以下でも発育可能な低温発育性の病原菌として知られている。*Y. enterocolitica* は、通常、生物型別と血清型別で分類が行われている。生物型はWautersら[1]の生物型が広く使われており、8つの生化学的性状の違いにより5種の生物型に分けられている。また、血清型別は通常O抗原による型別が行われ、現在、50以上のO血清群に分けられている。このうち、ヒトに病原性を示す血清型は、O3、O4,32、O5,27、O8、O9、O13a,13b、O18、O20およびO21の9つで、ヒトに病原性を示すものは生物型と血清型の特定の組み合わせに限られており、O3が生物型3または4ならびにO5,27とO9が生物型2である以外は病原性を示す菌株の生物型は1Bである（表1）。9つの病原性血清型のうち、O3、O5,27、およびO9は“European strains”と呼ばれ、弱毒であるのに対し、O4,32、O8、O13a,13b、O18、O20およびO21は強毒で、近年までほぼ北アメリカに限局して分布が報告されていたO8を含め、いずれも北アメリカでのみ分離されることから“American strains”と呼ばれている。“American strains”は“European strains”に比べると病原性が強く、マウスに実験的に経口投与すると“European strains”では不顕性感染するだけであるが、“American strains”ではほぼ100%近い個体が敗血症を引き起こし死亡する。“American strains”はわが国には分布しないものと考えられていたが、1989年、Iinumaら[2]は新潟県で捕獲したノネズミからわが国では初めてO8菌を分離し、本菌が我が国にも分布することが明らかになった。翌年には青森県で本菌感染患者が初めて確認され、その後、青森県を中心に東北地方では本菌による感染例が散発している[3]。最近では奈良、沖縄、長野、東京、神奈川[4,5]でも感染患者が報告され、全国的に拡大傾向にある。

表1 病原性 *Yersinia enterocolitica*

血清型	生物型	分布	分類（毒力）
O3	3または4	全世界	European Strains（弱毒）
O5,27	2	全世界	
O9	2	全世界	
O8	1B	全世界	American Strains（強毒）
O4,32	1B	北アメリカ	
O13a,13b	1B	北アメリカ	
O18	1B	北アメリカ	
O20	1B	北アメリカ	
O21	1B	北アメリカ	

2. 疫学

Y. enterocolitica は、1939年によりヒトの腸炎患者から世界で初めて分離された。わが国では、1971年にヒトの下痢症の散発事例からはじめて本菌は分離され、翌年には静岡県で集団感染例が報告された。本菌感染症は、広く世界に分布しているが、特にヨーロッパでは発生が多くみられる。EU諸国における本菌感染症の人

口10万人当たりの患者数は2.5人程度である。ヨーロッパにおける*Y. enterocolitica*本菌は1982年に食中毒菌に指定されているが、届け出られる事件数、患者数ともに多くはなく、年に数例程度である。しかし、1972年以降、現在までに、患者数が100名を超える大きなものを含め、本菌による集団感染例が19件報告されている。表2に*Y. enterocolitica*による集団感染例を示す。ここに示すように、わが国における*Y. enterocolitica*の集団感染例のほとんどが血清型O3によるものであったが、近年になり、血清型O8による集団感染例が報告されるようになった。一方、北米では*Y. enterocolitica*の集団感染例のほとんどはO8によるものである。*Y. enterocolitica*食中毒では、潜伏期間が長いこともあり、ほとんどの事例は原因食品が特定できないが、学校給食が原因と推定されていることが多い（表2）。

家畜では、ブタは*Y. enterocolitica*の代表的な保菌動物として知られている。ブタから分離される*Y. enterocolitica*の血清型はO3、O5,27およびO9がほとんどで、O8感染患者の発生が多い北アメリカでもブタからO8はほとんど分離されない。伴侶動物であるイヌとネコも本菌の保菌動物であり、本菌に対し不顕性感染する。野生動物では、ノネズミが*Y. enterocolitica*を高率に保有しており、特に、我が国ではアカネズミやヒメネズミなどのノネズミが*Y. enterocolitica*血清型O8を高率に保菌し、自然界におけるこれら病原体の主たる保菌動物となっている[6]。

*Y. enterocolitica*のヒトへの主たる感染経路は食品を介した経口感染であり、本菌に汚染された豚肉あるいは豚肉から2次的に汚染された食品を摂取して感染するのが主たる感染経路と考えられている。しかし、東北地方で散発しているO8の感染事例では、ノネズミなどの野生動物の糞便などにより本菌に汚染された沢水またはこれらの沢水から2次的に汚染された食品などを介した水系感染によるものと推測されている。また、欧米では野菜や牛乳を介した感染例も報告されており[7,8]、近年、わが国でも野菜を原因とする本菌感染症が報告され、2004年ならびに2013年の集団感染事例では、野菜サラダが原因と特定または推定されている。保菌動物であるイヌやネコとの接触による感染事例も報告されている。アメリカでは輸血による*Y. enterocolitica*感染例が報告されており、エンドトキシンショックを起こし死亡する場合が多い。2003年にはわが国でも初めて輸血による本菌の感染死亡例が報告されている。本菌の患者の年齢分布は2～3歳をピークとする幼児に多く、成人ではまれである。

3. 臨床症状

*Y. enterocolitica*感染症における一般的な臨床症状は、発熱、下痢、腹痛などを主症状とする胃腸炎である。まれに咽頭炎、心筋炎、髄膜炎、肝膿瘍、敗血症などの腸管以外の病像を示すことがある。潜伏期は2-5日で比較的長い。また、O3、O5,27およびO9といった

表2 我が国における*Y. enterocolitica*による集団感染例

No.	発生年月	発生場所		推定原因食品	患者数	血清型
1	1972年1月	静岡県	小学校・幼稚園	不明（給食）	188人	O3
2	1972年7月	静岡県	小学校	不明（給食）	544人	O3
3	1972年7月	栃木県	中学校	不明（給食）	198人	O3
4	1974年4月	京都府	小学校	不明（給食）	298人	O3
5	1975年6月	宮城県	小学校	不明（給食）	145人	O3
6	1979年1月	宮城県	養護施設	不明（給食）	6人	O3
7	1979年11月	広島県	小学校	不明（給食）	184人	O3
8	1980年4月	沖縄県	小・中学校	加工乳	1051人	O3
9	1981年5月	岡山県	小・中学校	不明（給食）	641人	O3
10	1984年6月	島根県	小学校	不明（給食）	102人	O3
11	1988年12月	三重県	社員寮	不明（寮の食事）	23人	O5,27
12	1989年9月	三重県	会社	不明（弁当）	19人	O5,27
13	1994年7月	青森県	小学校、公園	不明（湧水）	52人	O3
14	1997年6月	徳島県	病院・学校の寮	不明（仕出し弁当）	66人	O3
15	2004年8月	奈良県	保育園	野菜サラダ	36人	O8
16	2012年8月	富山県	自宅	不明（簡易水道水）	3人	O8
17	2012年8月	長野県	旅館	不明（旅館の食事）	39人	O8
18	2012年8月	岩手県	旅館	不明（旅館の食事）	92人	O8
19	2013年4月	東京都	学生寮	野菜サラダ	52人	O8

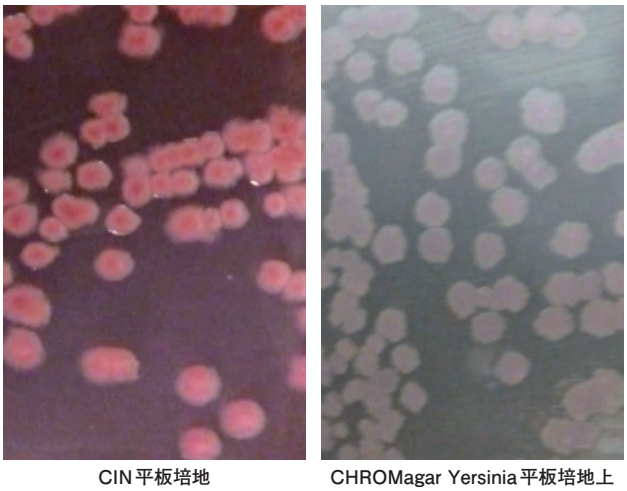
“European Strains”では、胃腸炎症状に留まることが多いが、病原性の強いO8を代表とする“American Strains”では胃腸炎に留まらず、敗血症のような重篤な症状に至り、時に死に至ることが珍しくない。また、北欧では血清型O3やO9による関節炎患者が多発し、胃腸炎を発症した本菌感染患者の約30%程度に観察される。関節炎は*Y. enterocolitica*感染後、数週間後に発症する。関節炎の患者は、組織適合性抗原（HLA）がB27型のヒトに多発するといわれている。なお、ヨーロッパでは関節炎のほかに結節性紅斑も観察されるが、日本では関節炎も結節性紅斑もほとんど観察されない。

4. 病原性

*Y. enterocolitica*の病原因子としては約70メガダルトン（Md）の病原性プラスミドDNAにコードされているものと染色体DNAにコードされているものがあり、前者では腸管上皮細胞への付着、マクロファージの食作用の阻害、食細胞内での殺菌作用に対する抵抗性などに関与すると考えられているYadAおよびYOP（Yersinia Outer Membrane Protein）の産生性があり、後者では上皮細胞侵入性、耐熱性エンテトキシン産生性が知られている。染色体DNA上にはこれらのほかにも“American strains”では鉄と親和性の高い菌体外膜タンパクの産生性が知られており、これがこれらの血清型が強毒であることと関係している。

5. 診断

*Y. enterocolitica*の臨床症状は、上述したように感染型食中毒の症状を示すことが多いため、臨床症状から診断をすることは難しく、確定診断には感染患者の糞便からの菌検出が必要である。糞便からの菌分離には、選択平板培地としてCIN寒天培地（OXOID）が通常用いられる。しかし、CIN寒天培地上では*Yersinia*属菌はいずれもピンク色のコロニーを形成するため、コロニーの形態や色で*Y. enterocolitica*、特に病原性*Y. enterocolitica*を識別することはできない（図1）。また、CIN寒天培地では*Y. enterocolitica* O3の一部の菌が発育阻害、または発育できないことが報告されている[5]。病原性*Y. enterocolitica*を選択的に分離する目的で、Fukushimaら[9]はVYE（virulent Yersinia enterocolitica）寒天培地を開発しているが、これは病原性*Y. enterocolitica*がエスクリン分解陰性であることを利用したもので、病原性*Y. enterocolitica*は本培地上でピンク色、それ以外の*Yersinia*属菌はエスクリン分解により黒色のコロニーを形成する。最近、CHROMagar社から、病原性*Y. enterocolitica*を選択的に分離できるCHROMagar Yersiniaが開発、販売されている[10]。本培地上では病原性*Y. enterocolitica*は紫色のコロニーを形成し、それ以外の*Yersinia*属菌は青色のコロニーを形成する（図1）。また、本培地ではCIN培地では発育が阻害される病原性*Y. enterocolitica* O3も発育できることが報告されている[11]。増菌培地はいろいろ開発されているが、*Y. enterocolitica*だけを増菌する適切な増菌培地がないため、菌数の少ない材料からの菌分離には1/15Mリン酸緩衝液に検体を加え、4℃で3週間程度培養する低温増菌培養法が一般的に実施されている。病原性*Y. enterocolitica*の血清型別には、診断用抗血清（デンカ生研）が市販されている。また、PCR、Realtime-PCR、LAMP（loop-mediated isothermal amplification）などによる遺伝学的診断法も開発されている。なお、菌分離に当たり、注意すべき点として培養温度の問題がある。一般的に患者が胃腸炎症状を示し、食中毒が疑われる場合、原因菌分離のため糞便培養が実施されるが、その場合通常培養温度は37℃に設定されることが多い。しかし、37℃での病原性*Y. enterocolitica*の発育は悪く、この培養温度では見逃されてしまうことが多い。また、37℃培養では70kbの病原性プラスミドが脱落してしまうことも多々み



CIN平板培地　　CHROMagar Yersinia平板培地上

図1 CIN平板培地ならびにCHROMagar Yersinia平板培地上の病原性*Yersinia enterocolitica*のコロニー（32℃、36時間）

られる。したがって、*Y. enterocolitica* 感染が疑われる場合には、25℃～32℃で培養することが望ましい。また、*Y. enterocolitica* には病原性と非病原性の菌株があり、その鑑別は重要である。鑑別法として、病原性状試験があり、その代表的なものとしては、自己凝集能試験ならびにカルシウム依存性試験がある。また、分子病原学的試験法として、病原性 *Yersinia* が共通して保有する病原性プラスミド（70kb）にコードされる *Vir*F 遺伝子ならびに病原性 *Y. enterocolitica* が保有する *ail* 遺伝子を標的にした PCR がある。血清学的診断として、病原性 *Y. enterocolitica* に対する抗体価（血中凝集素価）を測定し、急性期と回復期のペア血清で抗体価の 4 倍以上の上昇または 160 倍以上の抗体価が認められた場合にエルシニア感染症を疑う。また、病原性 *Y. enterocolitica* が産生する菌体外膜タンパクの YOP を抗原とした ELISA 法も開発されており、本菌の感染が疑われるが、菌が糞便等から分離されなかった場合に、確定診断として実施される。なお、*Y. enterocolitica* O9 は *Brucella melitensis* および *Vibrio cholerae* O1 と共通抗原を持つため、注意が必要である。

6. 予防・対策

Y. enterocolitica は食品衛生法で感染型食中毒原因菌に指定されており、患者を診断した医師はもよりの保健所へ届け出る義務がある。また、*Y. enterocolitica* O8 を原因物質とする食中毒事例は、食品衛生法施行規則第 73 条により、厚生労働省への詳報、速報の報告対象になっている。エルシニア症の予防は、一般的な食中毒の予防法に準じるが、低温菌なので、食品、特に生肉を 10℃以下で保存する場合でも保存は短時間に留め、長く保存するときは冷凍する。沢水や井戸水を介した水系感染を防ぐため、加熱・消毒されたものを飲用するよう心がける。また、イヌやネコなどの保菌動物と接触した後は、手洗いを心がける。なお、ワクチンは開発されていない。

7. まとめ

Y. enterocolitica は、代表的な細菌性の食中毒ならびに人獣共通感染症の原因菌として知られている。わが国では本菌の発生頻度は比較的低いが、近年、強毒である *Y. enterocolitica* 血清型 O8 の集団発生が報告され、社会的な関心が高まっている。本菌は低温発育菌であることから、コールドチェーンが整備された現在の食品流通システム下でも増殖可能であり、他の食中毒菌と比べ、本菌に汚染された食品の取り扱いには注意を要する。病原性 *Y. enterocolitica* の分離・同定する際、非病原性 *Y. enterocolitica* や他の *Yersinia* 属菌との鑑別が重要であり、近年、病原性 *Y. enterocolitica* を選択的に分離できる培地も開発されているが、適切な増菌法の開発も含めて、今後本菌の迅速かつ高感度の分離法の開発が望まれる。

参考文献

1）Wauters, G.; Kandolo, K.; Janssens, M. Contrib. Microbiol. Immunol. 1987, 9, 14-21.

2）Iinuma, Y.; Hayashidani, H.; Kaneko, K.; Ogawa, M.; Hamasaki, S. J. Clin. Microbiol. 1992, 30(1), 240-242.

3）Ohtomo, Y.; Toyokawa, Y.; Saito, M.; Yamaguchi, M.; Kaneko, S.; Maruyama, T. Contrib. Microbio.l Immunol. 1995, 13, 48-50.

4）Hosaka, S.; Uchiyama, M.; Ishikawa, M.; Akahoshi, T.; Kondo, H.; Shimauchi, C.; Sasahara, T.; Inoue, M. J. Clin. Microbiol. 1997, 35(12), 3346-3347.

5）Sakai, T.; Nakayama, A.; Hashida, M.; Yamamoto, Y.; Takebe, H.; Imai, S. Jpn. J. Infect. Dis. 2005, 58(4), 257-258.

6）Hayashidani, H.; Ohtomo, Y.; Toyokawa, Y.; Saito, M.; Kaneko, K.; Kosuge, J.; Kato, M.; Ogawa, M.; Kapperud, G. J. Clin. Microbiol. 1995, 33(5), 1253-1257.

7）Longenberger, A.H.; Gronostai, M.P.; Yee, G.Y.; Johnson, L.M.; Lando, J.F.; Voorhees, R.E.; Waller, K.; Weltman, A.C.; Moll, M.; Lyss, S.B.; Cadwell, B.L.; Gladney, L.M.; Ostroff, S.M. Epidemiol. Infect. 2013, 16, 1-11.

8）MacDonald, E.; Heier, B.; Stalheim, T.; Culdjoe, K.; Skjerdal, T.; Wester, A.; Lindstedt, B.; Vold, L. Euro Surveill. 2011, 16(19), pii19866.

9）Fukushima, H.; Gomyoda, M. J. Clin. Microbiol. 1986, 24(1), 116-120.

10）Renaud, N.; Lecci, L.; Courcol, R.J.; Simonet, M.; Gaillot, O. J. Clin. Microbiol. 2013, 51(4), 1184-1187.

11）Kamrun Naher, MI Tajul, 久保亮一, 林谷秀樹. “新しい Yersinia 選択培地の評価”. 第 106 回日本食品衛生学会学術集会. 沖縄, 2013, P57.