

コモンマーモセットの腸管病原性大腸菌感染症

林元展人

公益財団法人実験動物中央研究所

ICLAS モニタリングセンター

1. 病原体

大腸菌 (*Escherichia coli*) は腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*) エシエリキア (*Escherichia*) 属に分類されるグラム陰性通性嫌気性桿菌である。芽胞は形成せず、普通寒天培地でよく発育し、35–37°C 12–18 時間培養の集落は円形、隆起性、不透明、光沢があり、株によっては溶血性を示す。分離培養ではマッコンキー寒天培地、デソキシコレート寒天培地、DHL 寒天培地などの選択培地を用いる。本菌の性状は、インドール陽性、メチルレッド (MR) 反応陽性、Voges-Proskauer (VP) 反応陰性、クエン酸利用陰性、硫化水素産生陰性、運動性陽性、リジンデカルボキシラーゼ陽性、乳糖およびマンニットを発酵的に分解する [9]。

大腸菌は上述した生化学的性状に基づく同定に加え、菌体抗原 (O 抗原)、莢膜抗原 (K 抗原)、鞭毛抗原 (H 抗原) などに対する血清型で細分類される。また、その病原性によっても病原性または非病原性大腸菌と分けられる。病原性大腸菌は大きく腸管内感染性大腸菌 (下痢原性大腸菌) と腸管外感染性大腸菌の 2 つに大別され、このうち腸管内感染性大腸菌においては、以下の 6 種類が知られている。腸管凝集性大腸菌 (enteroaggregative *E. coli*: EAggEC)、腸管組織出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli*: EHEC)、腸管侵入性大腸菌 (enteroinvasive *E. coli*: EIEC)、腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *E. coli*: EPEC)、腸管毒素原性大腸菌 (enterotoxigenic *E. coli*: ETEC)、腸管拡散付着性大腸菌 (diffuse adherence *E. coli*: DAEC) [8]。

このうち本稿で取り上げる腸管病原性大腸菌 (EPEC) は、発展途上国において乳幼児の急性下痢の主要な病原体の一つとして認識されており、その発症の機構は腸管粘膜上皮細胞への付着/退縮 (attaching and effacing) で説明されている [4, 7]。ま

た本菌は細胞への付着に関与するインチミン遺伝子 (*eae*) を持ち、易熱性エンテロトキシン遺伝子 (*LT*)、志賀毒素遺伝子 (*Stx*) を持たないことで、他の下痢原性大腸菌と区別される [6]。

2. 宿主・病原性・感染経路

本菌は上述したように乳幼児を中心としたヒトの病原細菌として知られている。ヒト以外の霊長類では、クロミミマーモセット (*Callithrix penicillata*)、コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*)、シロガオマーモセット (*Callithrix geoffroyi*)、セマグラタマリン (*Saguinus fuscicollis*)、ブラウンホエザル (*Alouatta fusca*) などからの分離例があるが [1]、不顕性感染例や死亡個体からの分離例も多く、その病原性については長らく不明な点が多かった。そこで著者らはコモンマーモセットを用い、本菌の感染実験を実施した。コモンマーモセットの血便サンプルより分離した EPEC 株を用い、高濃度菌液接種群 (5×10^8 CFU/ml) ならびに低濃度菌液接種群 (5×10^4 CFU/ml) 各 4 匹に経口接種したところ、高濃度菌液接種群では接種後 2 日目までに全ての個体で血便の排出が確認された。一方、低濃度菌液接種群では 3–6 日までの間に菌の排出が確認されたものの、血便を呈する個体は確認されず、出血を伴わない下痢が散見されただけであった。またこれらの個体の下痢は経時的に治癒し、実験終了時 (接種後 14 日目) には不顕性となった [2]。これらのことから、本菌はコモンマーモセットにおける第一義的な腸管病原体であることが証明され、暴露される菌数ならびに感染ステージによっては不顕性で保菌状態と成る可能性が示唆された。

3. 汚染の現状

マウス、ラットなどの小型げっ歯類と比べコモンマーモセットの飼育施設は限られていることから本菌の汚染の情報は少ない。著者らが2011年から2012年にかけて230検体のコモンマーモセット糞便・直腸スワブサンプルに対し実施した疫学調査では、74サンプル(32.1%)から本菌が分離された。このうち健常便98サンプルでは10サンプルで陽性(10.2%)、下痢便85サンプルでは17サンプル(20%)で陽性、血便47サンプルでは全てのサンプル(100%)で陽性となった。

この調査はあくまで限られた時期に、限られた施設から採取されたサンプルを用い行われたものであるが、本菌は個体の血便排出が見られる個体では比較的高率に、また臨床症状が認められない個体でも10%程度で汚染している可能性が示唆された[2]。

4. 検査方法

サンプルをDHL寒天培地などの選択性のある平板に塗抹し、分離された大腸菌に対しEPECの特徴の一つである*eae*遺伝子の保有の有無をPCRで調べる方法が簡便である。ただし、*eae*遺伝子は他の下痢原性大腸菌も保有している場合があるので、その区別として志賀毒素遺伝子(*Stx*)などいくつかの毒素関連遺伝子を保有しないことを確認する必要がある[5, 6]。また、著者らはコモンマーモセット由来サンプルから簡便な本菌の分離方法として、市販の出血性大腸菌分離用培地であるXM-EHEC寒天培地(ニッスイ製薬、東京)を評価したところ、80%以上の分離株が本培地上で特徴的なターコイズブルーのコロニーとして発育することを見出した。本法では確定診断まではいかないものの、簡便なスクリーニング法として検査の一助になると思われる[3]。

5. 治療

上述した感染実験に使用したEPEC分離株では、セフォペラゾンやコリスチン、オキシリン酸、エンロフロキサシンなどいくつかの抗生物質に感受性を持つことが明らかになっている[2]。これらを踏まえ、著者の所属である公益財団法人実験動物中央研究所ではEPECの治療に以下のプロトコルを用いている。抗菌剤治療は個々の事例において分離株の薬剤感受性を確認した上で行なうべきであるが、参考として以下に記載する。抗菌剤治療：ナリジクス酸 50

mg/kg、経口投与、1日1回、3-7日間、またはエンロフロキサシン 5 mg/kg、皮下投与、1日1回、3-7日間。また同時にビオフィェルミン(ビオフィェルミン製薬)、ミヤBM(ミヤリサン製薬)、ラックピー(興和)などのプロバイオティクスを適量投与する。一方で、本抗菌剤治療において菌交代現象が起こる場合も想定されるので、状況に応じた対応も必要である。

6. おわりに

本稿では著者らが行った感染実験を中心にコモンマーモセットのEPEC感染症をまとめた。コモンマーモセットはマウスやラットと比べ実験動物としての歴史が短く、また飼養施設が少ないために感染症に対する知見は限られている。今後、本動物の利用拡大が進むにつれ、新たな感染症原因微生物が見出される可能性があるが、マウス、ラットよりもヒトに近い動物であるので、人獣共通感染症の病原微生物については注意を払う必要がある。EPECは成人に消化器感染症を引き起こすことは稀とされているが、EPEC陽性コモンマーモセットとヒトとの相互感染の可能性は否定できない。上述した実験と同時にヒト、コモンマーモセット相互感染の可能性を検索する目的で、EPEC陽性個体飼育施設の従事者10名を検査したところ、全ての従事者においてEPEC陰性であった。分離株の宿主特異性があるかもしれないが、この結果から通常の衛生管理、防護でヒトへの感染防止措置は十分に対応できることを付け加えておく。

文 献

1. Carvalho, V.M., Gyles, C.L., Ziebell, K., Ribero, M.A., Catao-Dias, J.L., Sinhorini, I.L., Otoman, J., Keller, R., Trabulsi, L.R., Prestana de Castro, A.F. 2003. Characterization of monkey enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) and human typical and atypical EPEC serotype isolates from neotropical nonhuman primates. *J. Clin. Microbiol.* 41:1225-1234.
2. Hayashimoto, N., Inoue, T., Morita, H., Yasuda, M., Ueno, M., Kawai, K., Itoh, T. 2016. Survey and experimental infection of enteropathogenic *Escherichia coli* in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *PLoS One.* 11: e0160116.
3. Morita, H., Inoue, T., Yasuda, M., Uchida, R., Sato,

- A., Hayashimoto, N. 2013. Application of XM-EHEC agar for the test of EPEC in common marmoset. *Exp. Anim.* 62: S120.
4. Ochoa, J. T., Contreras, C. A. 2011. Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) infection in children. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 24:478–483.
 5. 加藤 玲, 尾形和恵, 山田澄夫. 2002. 散発下痢症患者由来大腸菌の腸管病原性大腸菌 (EPEC) *eaeA* 遺伝子および腸管凝集性大腸菌 (EAggEC) *aggR* 遺伝子保有状況とその病原性の評価. *感染症学雑誌*. 76: 721–728.
 6. 清水 健, 野田公俊. 2014. 病原性大腸菌による感染症—腸管出血性大腸菌を中心に—. *千葉医学*. 90: 47–52.
 7. 勢戸和子. 2011. 下痢原性大腸菌. *モダンメディア*. 57: 39–42.
 8. 山崎伸二. 2014. 密接にかかわる腸管出血性大腸菌の病原性と生存戦略—ドイツの腸管出血性大腸菌 O104 食中毒から見えてきたこと. *日本食品微生物学会雑誌*. 31: 139–143.
 9. 見上彪編. 1995. *獣医微生物学*. 文永堂出版. 65–69.