



破傷風 (Tetanus) とボツリヌス中毒

偏性嫌気性グラム陽性桿菌感染／中毒

<https://l-hospitalier.github.io>

2020. 9



北里柴三郎

写真右下にサイン

感染対策の基礎知識

#255

【破傷風】はボツリヌス菌やデフィシル菌と同じ偏性嫌気性菌のクロストリジウム属で芽胞を産生するグラム陽性桿菌感染症。破傷風菌 *Clostridium Tetani* が産生する外毒素：神経毒のテタノスパスミン（と溶血毒のテタノリジン）によって起きる症状群で疼痛を伴う痙性麻痺や痙攣を特徴とする。頭部破傷風以外では意識障害は少ない。ボツリヌス症と破傷風は弛緩性と痙性麻痺の違いがあるが菌や毒素は類似。テタノスパスミンもボツリヌストキシンも亜鉛を反応中心に持つ強力なメタロプロテアーゼ^{*1}（蛋白分解酵素、亜鉛依存性エンドペプチダーゼ）で破傷風は抑制系の GABA の α 受容体を破壊、神経末端の抑制が失われるため微小な刺激でも過大な反応を引き起こし、嚥下、呼吸を障害して 40% 以上の高い死亡率を示す。破傷風菌もボツリヌス菌も環境常在菌で土壌中や健康人の腸管に存在し、芽胞を形成するので各種消毒法はほぼ無効。

1890 年北里柴三郎が破傷風菌の純粋培養に成功。破傷風毒素をホルマリン処理したトキソイドで毒素に対する中和抗体産生に成功した。破傷風はワクチンでほぼ完全に予防され日本では 1968 年以降は定期接種^{*2}。2012 年からは生後 3 か月以降 4 種混合 DPT-IPV（ジフテリア diphtheria、百日咳 pertussis、破傷風 tetanus、不活性化ポリオ・ワクチン inactivated polio vaccine）を 4 回、後期として 11 歳で 2 種混合 DT（ジフテリア・破傷風）1 回が定期接種となっている。5 類感染症（7 日以内全数）だがアウトブレイクはない。常在菌だが酸素があると芽胞は成育しないので、空気に触れやすい表層の創傷では発症しないが、釘を踏み抜くなど深部創傷や新生児の臍帯などの感染で発症。【診断と治療】は臨床症状で迅速に行う必要があり、CDC の定義は「急性経過の筋緊張亢進・・・（顎や頸の）痛みを伴う筋収縮、全身性の筋攣縮などがあり、それら症状の原因となる医学的背景が無い場合」。潜伏期は 3~21 日、1/4 は外傷の部位や既往が不明。毒素が神経系にとりこまれるまえに血清中で不活性化するために抗破傷風ヒト免疫グロブリン（tetanus immune globulin TIG）5000 U 単回筋注（テタノブリン、静注用テタノブリン IH もある）。新規毒素産生を防ぐため従来ペニシリン 2000 万 U が使われたが、Pc は GABA と拮抗して痙攣閾値を下げるので最近はメトロニダゾール（フラジール）500 mg、6 時間おき 4 回を 7 日間^{*2}が第一選択。【ボツリヌス症】①食事性ボツリヌス症は感染ではなく外毒素（神経毒と溶血毒）摂取による中毒 ②創傷性-、（ハチミツ摂取）の乳児-、腸管定着性-などは感染と中毒。他に③医原性（美容目的）、④意図性（生物兵器）など。種々の点で破傷風に類似するが、*clostridium botulinum* 他の数種の菌でファージ感染によりプラスミドを介して毒素産生能を持つようになる。A, B, E, F 他は毒素が神経毒を産生、シナプスの一部を破壊することで神経-筋接合部におけるアセチルコリン放出を阻害。【診断と治療】筋収縮が起きなくなり、毒素摂取 12~36 時間後に複視や輻輳能消失を伴う視力障害、眼瞼下垂、外眼筋麻痺などが起きる。感覚異常はない。毒素のマウス投与や抗血清による血清診断は時間がかかるので抗毒素（米国では 7 価の BAT, Botulism Antitoxin Heptavalent, 日本では乾燥ボツリヌス抗毒素（化血研他、1 バイアル ¥961,241-、生食 20 mL に溶いて筋／静注）等が国に常備されているが、抗毒素には既に存在している麻痺の改善効果はない。回復は神経筋接合部 NM junction の再生を待つので数週間を要し、人工呼吸などで時間を稼ぐ。【予防】ボツリヌス菌（芽胞）は 100℃ で数時間耐えるが、毒素は熱で容易に破壊されるので、食品の食前加熱は有効。学部生の時、講義で「秋田に赴任する奴らに言うておく。秋田には「いいずし」というのがある。魚肉と米飯を発酵させてつくる寿司で臭いがきついが極めてうまいらしい。酵母は嫌気的環境でアルコール発酵や乳酸発酵するので、密閉-嫌気性保存する。ボツリヌス中毒を良く勉強しておけ！」と。蜂蜜はボツリヌス芽胞の混入があり腸内細菌叢が未発達な乳児で腸に定着、毒素を吸収してボツリヌス菌感染／中毒を起こす^{*4}



clostridium tetani

丸いのが芽胞

(TEM 像 10 万倍)



秋田のいいずし。
なれずし とも。

アルコール発酵
はゲイリュサックの式 $C_6H_{12}O_6$
= $C_2H_5OH + 2CO_2$
で 1 分子の糖が
エチルアルコールと 2 分子の炭酸ガスになる。

^{*1}メタロ β ラクタマーゼも金属原子を持つ蛋白分解酵素。 ^{*2}米国では 1933 年破傷風ワクチンが開発され WWII で兵役に服した男子は接種されたが、女子は接種のチャンスが無く 1970-80 年代に高齢の婦人がガーデニングの土いじりで破傷風が多発した例がある。 ^{*3}ハリソン 5, p1016 ^{*4}1976 年カリフォルニアで初めて認識（世界では米国内が 84%）