

II 感染性疾患

細菌感染症

大腸菌

Escherichia coli

水口 雅

Key words: 新生児, 髄膜炎, 脳症, enterohemorrhagic *E. coli*, Shiga toxin-producing *E. coli*

髄膜炎

1. 概念・定義

細菌性髄膜炎における菌の侵入経路は血行性転移, 直接播種, 局所性進展に大別される¹⁾。

新生児期, 乳児期早期の大腸菌髄膜炎のほとんどは, 菌の血行性転移による。発症時期により早期型(early-onset type)と後期型(late-onset type)に分類される。早期型は生後1週以内に発症する型で, 産科的リスク(早期産, 前早期破水, 侵襲的胎児モニタリングなど)との関連が強い。臨床経過はしばしば激烈で, 敗血症の症状が前景に立つことが多い。これに対し後期型は生後1週以降に発症し, 基礎疾患も周生期の異常もない児に生ずることが多い。こちらは髄膜炎の症状がはっきり出やすい傾向がある。

より年長の年齢層で, 細菌性髄膜炎を反復する症例がある。その多くは脳外科的な病変からの菌の局所性進展による。基礎疾患として, 脳瘤(encephalocele), Mondini 奇形, 神経腸嚢胞(neurenteric cyst), 頭蓋咽頭嚢遺残(persistent craniopharyngeal cyst)などの頭部奇形, あるいは脳・脊髄の皮様嚢腫(dermoid cyst)などがある。このような反復性髄膜炎の起炎菌として, 大腸菌は肺炎球菌について第2位を占める²⁾。

また頭部外傷(特に頭蓋底骨折)の合併症としての髄膜炎を大腸菌が起こすことがある³⁾。

2. 疫学

細菌性髄膜炎は新生児期から乳児期早期(生後3カ月まで)にかけて罹病率が最も高い。日本および先進諸国におけるこの年齢層の髄膜炎の起炎菌のうち, 大腸菌はB群溶連菌について第2位を占める。年長児における罹患頻度は低く, 全小児期における髄膜炎の起炎菌としては第4位である⁴⁾。老年期には再び罹病率が上昇する⁵⁾。なお1980年以降, 大腸菌による髄膜炎は減少し, 日本の小児の髄膜炎の中で占める比率は10%以上から2-3%まで低下した。ただし現在, インフルエンザ菌や肺炎球菌による髄膜炎が予防接種の効果により顕著に減少しつつあるので, 近い将来, 大腸菌の比率が相対的に再上昇する可能性がある。なお開発途上国においても大腸菌は新生児髄膜炎の起炎菌として多くみられ, 早期新生児(出生後1週未満)では *Klebsiella* について第2位である⁶⁾。

3. 病因

新生児大腸菌髄膜炎の75%が, 莢膜K1多糖体抗原とS鞭毛を有する株に起因する。K1株による髄膜炎は非K1株よりも重症である。日本の大腸菌髄膜炎においても分離された菌の80-90%がK1抗原を有し, 血清型はO16:H6, O18ac:H7, O7:H-が主流である⁷⁾。

Masashi Mizuguchi: Department of Developmental Medical Sciences, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo 東京大学大学院医学系研究科 発達医科学

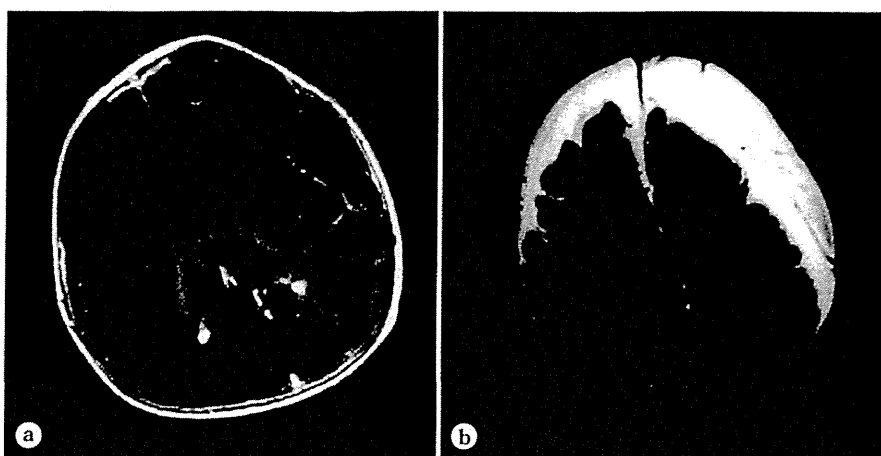


図1 大腸菌性髄膜炎後の血腫内膿瘍(文献¹⁰⁾より引用)

4カ月の男児。既存の硬膜下血腫が髄膜炎・敗血症により血行性に感染、膿瘍化し、再度の発熱と右上肢の痙攣をきたした。左側の慢性硬膜下血腫は多房性で、ガドリニウムで増強される被膜を有した。(a)ガドリニウム造影T1強調画像。(b)T2強調画像。

4. 病 態

母親の腸管・腔由来の大腸菌が新生児に経口感染する。その後第1のバリアである腸管粘膜を越えて体内に入る。血管内で生存した菌は血流に乗って(菌血症)、脳血管に達する。つぎに菌は最後のバリアである血液脳関門(blood-brain barrier)を破って中枢神経系に侵入する。

髄膜炎の原因となる neurovirulent な菌株には、これらのバリアを突破するための様々な装置が備わっている。まずS鞭毛は粘膜上皮の sialyl-(α 2-3)-galactoside を認識して結合する(この結合は初乳中に多く含まれる分泌型IgAにより阻害を受ける)⁹⁾。一方、K1抗原はB群髄膜炎菌やヒト脳のポリシアロ糖ペプチドと共通抗原性を有し、これも粘膜表面への菌の付着に重要な役割を演ずる。次に血管内における菌の生存には、補体などの血液成分に対する菌の抵抗性が関与する。大腸菌K1株の内皮細胞への侵入は、菌の外膜タンパクA(outer membrane protein A)と内皮細胞表面の糖鎖(GlcNac β 1-4 GlcNac)との間の相互作用を介する⁹⁾。

5. 診 断

新生児髄膜炎の初期症状は哺乳不良、嘔吐、

多呼吸、発熱または低体温、易刺激性などであり、特有な症状はない。特に早産児では症状が非特異的である。進行すると痙攣、脳神経麻痺、大泉門膨隆を呈する。項部硬直、Kernig 兆候など特徴的な髄膜刺激症状の出現はまれである。臨床症状のみに頼った診断は髄膜炎を見落とす可能性をはらんでおり、早期診断のためには、早期の脳脊髄液検査が必須である。採取した脳脊髄液は一般検査のほか、塗抹染色、細菌培養に供する。また迅速診断法として、脳脊髄液中の菌体抗原を免疫学的に検出するラテックス凝集法があり、PCR法も応用可能である。同時に血液・尿・便培養を施行する。更に合併症の診断のため、頭部の超音波検査、CTスキャンを施行する。

6. 治療と予後

抗生物質の選択にあたっては、起炎菌である大腸菌に対して強い抗菌力を有することが前提条件である。なかでも殺菌性のものが望ましい。更に脳脊髄液への移行がよく、副作用の少ない薬剤が理想的である。これらの条件を満たす薬剤として、大腸菌の場合は β ラクタム系、特にセフトキシム(CTX)ないしセフトリアキソン(CTRX)が第1選択となる。ただし近年、抗菌

薬に耐性を示す基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生大腸菌による髄膜炎が増加傾向にある^{5,10)}。

急性期の合併症には脳室炎、硬膜下水腫、脳膿瘍、抗利尿ホルモン分泌不適合症候群などがある。既存の慢性硬膜下水腫が二次的に膿瘍化する例もある¹¹⁾(図1)。米国の1施設における古い統計によると致死率は約2割で、約4割に水頭症、てんかん、運動麻痺、精神遅滞などの神経学的後遺症が残ったという¹²⁾。

出血性大腸炎に続発する脳症

1. 概念・定義

出血性大腸炎に続発する溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)の多くはO157:H7に代表される腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC)感染を原因として生じる。HUSと相前後して意識障害を呈し、その程度が強く(おおよそJapan Coma ScaleでII-10以上、Glasgow Coma Scaleで13点以下)、持続が長い(おおよそ24時間以上)場合に、急性脳症と診断される。脳症の発症時期は、HUS発症後数日以内が多いが、HUSの診断基準を満たす以前に脳症を発症して死亡した例も少数ながら報告されている¹³⁾。

またHUS症例の少数は脳梗塞を合併することがある。発症時期はHUSの急性期から回復期まで、梗塞の規模もラクナ梗塞から大梗塞まで様々であり、しばしば出血を伴う¹⁴⁻¹⁶⁾。

2. 疫学

EHEC感染に併発するHUS症例の5-30%に脳症が合併する。小児は成人よりHUSや脳症の合併率が高い。集団発症例におけるHUSや脳症の合併率は事例ごとに異なる。なお2011年の富山県を中心とした焼肉チェーン店でのO111:H8集団食中毒事例では、出血性大腸炎におけるHUS合併率(40%)、HUSにおける脳症合併率(62%)と致死率(15%)がいずれも従来の報告よりずっと高いことが特徴的であった¹⁷⁾。

3. 病因

EHECは志賀毒素(旧名:ペロ毒素)産生性大腸菌(Shiga toxin-producing *E. coli*)と同義語である。汚染された食材または患者の糞便中のEHECが経口感染する。すなわち食中毒と伝染病の両方がある。汚染された井戸水を介した集団感染事例もある¹³⁾。

我が国の患者から検出されたEHECはO157:H7が約8割を占めるが、O26:H11/-、O111:H-, O128:H2などほかの血清型も検出されている¹⁸⁾。

4. 病態

腸管で増殖したEHECの産生した志賀毒素(1型ないし2型)が体内に吸収され、HUSや脳症を惹起する。志賀毒素はタンパク合成の阻害により毒性を発揮する。毒素による脳血管の機能障害は、透過性の亢進により脳浮腫を生じる。血管の器質的病変はthrombotic microangiopathyと呼ばれ、梗塞・出血の原因となる。更に、脳実質に漏出した志賀毒素による神経組織の直接障害も加味されている^{19,20)}。また近年、炎症性サイトカインが脳症の病態形成に重要な役割を演ずることが指摘された^{21,22)}。

5. 診断

EHEC感染症の診断には細菌学的方法と免疫学的方法がある。糞便を材料とする検査は大腸炎急性期の診断に用いられる。迅速診断には糞便中のO157菌体抗原や志賀毒素の検出が、確定診断には菌の培養・分離と志賀毒素産生性試験が用いられる。血清を対象とした検査は便中のEHECが消失した後のHUSや脳症の症例における診断の補助になる²³⁾。

脳症の診断は臨床的に、神経学的所見と頭部画像所見に基づいてなされる。神経症状は、症例により多彩である^{24,25)}。脳症はほとんどの場合HUS急性期に発症し、発作(全身ないし部分痙攣)、意識障害(傾眠、幻覚から昏睡まで)、片麻痺、除脳姿勢などを呈する。このうち前二者は半数以上の症例で認められる²⁴⁻²⁶⁾。検査とし



図2 出血性大腸炎に併発した急性脳症の頭部CT所見(文献²⁹⁾より引用)
 8歳の女児。EHEC O157感染による出血性大腸炎の第5病日にHUSと脳症を発症した。翌日の頭部CTでは脳のびまん性浮腫が著明で、両側の視床と被殻、橋被蓋に対称性低吸収域があり、第三・第四脳室は狭小化していた。第10病日に死亡した。

II
 感染性疾患

ては頭部画像(CTないしMRI)と脳波が有用である。頭部CT/MRIは軽症例では異常なしであるが、重症例では両側対称性深部灰白質病変(大脳基底核または視床)とびまん性脳浮腫をしばしば呈する²⁶⁻²⁹⁾(図2)。脳波検査は軽症例でも基礎波の異常(徐波化)を、重症例ではその程度が強まるとともに発作性異常波も認める³⁰⁾。

片麻痺、皮質盲、失語、不随意運動などの局所症状がみられた際は、脳梗塞の合併を疑う。確定診断は頭部画像検査(MRIないしCT)による¹⁴⁻¹⁶⁾。無症候性のラクナ梗塞が画像検査で偶然見つかることもまれでない。

6. 治療と予後

脳症はHUS死亡例の約半数における直接死因となっており、出血性大腸炎の最も重篤な合併症である。全般型で最も警戒すべき症状は痙攣重積であり、これはバルビツール剤の持続点滴療法などの集中治療の対象となる³¹⁾。特異的治療法として有効性の確立したものはないが、2011年の富山におけるO111集団感染事例では、脳症に対する副腎皮質ステロイドの有効性が示唆された。

文献

- 1) 水口 雅: 細菌感染: 化膿性髄膜炎. Brain Medical 5: 361-365, 1993.
- 2) Lieb G, et al: Recurrent bacterial meningitis. Eur J Pediatr 155: 26-30, 1996.
- 3) Baltas I, et al: Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. Neurosurgery 35: 422-427, 1994.
- 4) 新庄正宜ほか: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009~2010). 感染症誌 86: 582-591, 2012.
- 5) 権 泰史ほか: 基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生大腸菌による市中発症髄膜炎の1高齢者例. 臨床神経 52: 12-18, 2012.
- 6) Zaidi AK, et al: Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. Pediatr Infect Dis J 28: S10-18, 2009.
- 7) 塚本定三: 非腸管系感染症由来大腸菌のK1抗原検出のためのPCR法の応用と菌の血清型. 感染症誌 71: 125-129, 1997.

- 8) Schrotten H, et al: Fab-independent antiadhesion effects of secretory immunoglobulin A on S-fimbriated *Escherichia coli* are mediated by sialyloligosaccharides. *Infect Immun* 66: 3971-3973, 1998.
- 9) Prasadarao NV, et al: Endothelial cell GlcNAc beta 1-4GlcNAc epitopes for outer membrane protein A enhance traversal of *Escherichia coli* across the blood-brain barrier. *Infect Immun* 64: 154-160, 1996.
- 10) Kim KS: Current concepts on the pathogenesis of *Escherichia coli* meningitis: implications for therapy and prevention. *Curr Opin Infect Dis* 25: 273-278, 2012.
- 11) 尾上彰則ほか: 既存の慢性硬膜下血腫が膿瘍化を来した大腸菌性髄膜炎, 敗血症の1例. *小児科臨床* 56: 924-928, 2003.
- 12) Unhanand M, et al: Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr* 122: 15-21, 1993.
- 13) 赤司俊二ほか: 浦和市における病原大腸菌による出血性大腸炎の臨床像. *日小児会誌* 95: 2607-2615, 1991.
- 14) Crisp DE, et al: Hemorrhagic cerebral infarction in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 99: 273-276, 1981.
- 15) DiMario FJ, et al: Lacunar infarction of the basal ganglia as a complication of hemolytic-uremic syndrome. *Clin Pediatr* 26: 586-590, 1987.
- 16) Trevathan E, Dooling E: Large thrombotic strokes in hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 111: 863-866, 1987.
- 17) 佐多徹太郎(編): EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究. 厚生労働科学特別研究事業平成23年度総括・分担研究報告書, 2012.
- 18) 甲斐明美ほか: わが国における Vero 毒素産生性大腸菌の分離状況. *臨床微生物* 23: 827-834, 1996.
- 19) 水口 雅: 腸管出血性大腸菌感染症に併発する脳症. *臨床微生物* 23: 863-867, 1996.
- 20) Mizuguchi M, et al: Neuronal and vascular pathology produced by verocytotoxin 2 in the rabbit central nervous system. *Acta Neuropathol* 91: 254-262, 1996.
- 21) Shiraishi M, et al: Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 196: 147-152, 2008.
- 22) Shimizu M, et al: Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 60: 694-700, 2012.
- 23) 甲斐明美: 腸管出血性大腸菌感染症の細菌学的, 免疫学的診断法. *小児内科* 30: 751-755, 1998.
- 24) 水口 雅: 腸管出血性大腸菌感染による中枢神経合併症の治療. *小児内科* 30: 777-780, 1998.
- 25) Siegler RL: Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 125: 511-518, 1994.
- 26) Sheth KJ, et al: Neurologic involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol* 19: 90-93, 1986.
- 27) Bale CP, et al: CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. *Am J Dis Child* 134: 869-872, 1980.
- 28) 柳澤敦広ほか: 溶血性尿毒症症候群に併発した急性壊死性脳症. *日児腎誌* 22: 161-165, 2009.
- 29) 古瀬昭夫: 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の中中枢神経症状合併例の解析. *日小児会誌* 110: 919-925, 2006.
- 30) Dhuna A, et al: EEG and seizures in children with hemolytic-uremic syndrome. *Epilepsia* 33: 482-486, 1992.

医学スーパーラーニングシリーズ

感染症内科学

編集…小野寺昭一

丸善出版

6 zoonosis 人畜共通感染症

6.1 概念

人畜共通感染症は人獣共通感染症ともいわれ、WHO（世界保健機関）とFAD（世界食料機関）は人畜共通感染症を「ヒトとその他の脊椎動物との間を自然に移行する疾患および感染」としている。簡単にいけば、ヒトと脊椎動物の両方に感染する病原体による疾患と考えればよい。したがって、そのなかには動物からヒトに感染するものもあれば、ヒトから動物に感染するものもあり、さらには両者のうちの一方から他方へ感染するものではないが両者に感染しうる病原体による疾患もある。

動物由来感染症という表現は、人畜共通感染症のうち脊椎動物から直接あるいは間接にヒトへ感染する疾患を指す用語であり、ヒトの感染症においても重要な一分野である。ここでは、ヒトを中心に扱い、主に日本国内において直接あるいは間接に脊椎動物からヒトへ感染する動物由来感染症について述べることにする。さらに、現在のところ日本国内において感染することはないであろうと推測される疾患であっても、人畜共通感染症として重要な疾患は適宜取り扱うことにする。

6.2 原因病原体と原因動物

細菌（リケッチア、マイコプラズマ、レプトスピラを含む）、ウイルス、寄生虫、真菌、プリオン（病原体とよぶかどうかは議論があるが）に属する病原体が人畜共通感染症の原因になりうる。このなかでプリオンはその主体が蛋白質であり、他の病原体とはその性質が異なる。

日本国内において、2000年以降に脊椎動物からヒトへ感染した、あるいは感染したと推測される人畜共通感染症を表2.14に示した。この表は医学中央雑誌に掲載された会議録を除く症例報

告と当院の受診者をもとに作成したものであるが、食品として我が国で一般的に流通している食肉あるいは食用魚を摂取することで感染した疾患を除いてある。生あるいは加熱不十分な動物の肉類を経口摂取して感染するカンピロバクター腸炎（特に生あるいは加熱不十分な状態の肝臓の摂取）やサルモネラ腸炎、加熱不十分な牛肉の経口摂取で感染する腸管出血性大腸菌腸炎、サバやタラなどの生食で感染するアニサキス症が患者数としては圧倒的に多く、これらは日常診療現場でよく遭遇する人畜共通感染症である。サケ・マスの経口摂取で感染する日本海裂頭条虫症、牛肉の経口摂取で感染する無鉤条虫症もたびたび遭遇する。上記の内容とこの表2.14からは、イヌやネコのようなペット動物からブタのような産業動物、さらにネズミやヘビのような自然界に分布する動物まで、様々な動物からヒトが感染を受けることがわかる。

世界的に見れば、きわめて重要な人畜共通感染症として狂犬病がある。現在のところ日本には存在しないと推測されるが、感染した場合にはほぼ100%の死亡率である。海外、特にインドやフィリピンのような流行地で哺乳類の咬傷を受けた場合には、必ず考慮しなければならない疾患である。旅行先が狂犬病存在地域であることを知らずに海外旅行する日本人が多い現状からすれば、日本人臨床医にとって、ワクチン接種方法も含めた狂犬病の知識を持つことは重要である。

プリオンの主要な成分である非感染性プリオン蛋白は正常の神経細胞に発現しており、感染性はない。一方、感染性を持ったプリオン蛋白も存在し、その蛋白による疾患をプリオン病と総称する。プリオン病に属する疾患で、人畜共通感染症と考えられ、最近話題になっているものに変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease: vCJD) がある。vCJDは異常プリオン蛋白の脳内蓄積に起因する疾患である。牛

第2章 臓器感染症

表 2.14 日本国内で2000年以降に脊椎動物からヒトへ感染した、あるいは感染したと推定され、報告されている人畜共通感染症(ただし報告されたすべての疾患を示したものではない)。

病原体	代表的な感染源動物	備考
1. 細菌		
オウム病	トリ(インコ、オウム)	経気道感染
カブノサイトファーガ症	イヌ、ネコ	咬傷、引っ掻き
サルモネラ症	イヌ、ミドリガメ	手指などを介した偶発的経口感染
鼠咬熱	ネズミ	咬傷
破傷風	イヌ	咬傷
バスタレラ症	イヌ、ネコ	咬傷、引っ掻き
ハルトネラ症(ネコ引っ掻き病)	ネコ、イヌ	咬傷、引っ掻き
皮膚非結核性抗酸菌症	熱帯魚、金魚、鯉	接触感染
ブタ連鎖球菌症	ウシ、ブタ	咬傷、肉類と傷との接触
ブルセラ症	イヌ	接触
プレボテラ症	ネコ	咬傷
レプトスピラ症	ネズミ	尿と傷との接触
2. ウイルス		
E型肝炎	シカ、イノシシ	経口感染
日本脳炎	ブタ	蚊が媒介
3. 寄生虫		
イヌ回虫症	イヌ、ウシ(肝臓)	虫卵の偶発的経口感染、肝内幼虫の経口感染
顎口虫症	ヘビ、淡水魚	幼虫の経口感染
多包虫症	キツネ	虫卵の偶発的経口感染
トキソプラズマ症	ネコ	オーシストの偶発的経口感染
ブタ回虫症	ブタ、ウシ、ニワトリ(肝臓)	虫卵の偶発的経口感染、肝内幼虫の経口感染
マンソン孤虫症	ヘビ	幼虫の経口感染
4. 真菌		
クリプトコックス症	ハムスター、インコ	経気道感染
皮膚糸状菌症	イヌ	接触感染

海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE) はウシの脳にスポンジ状の変化を起こす疾患で、やはり異常プリオン蛋白が原因とされている。様々な動物実験の結果からは、BSEの原因である異常プリオン蛋白とvCJDの原因である異常プリオン蛋白は同じものであろうと推測されている。2010年6月までの時点で、日本で確認されているvCJDの患者数は1人で、この患者はイギリスで感染したと推定されている。

6.3 感染経路

動物からヒトへ感染する経路には様々なものがある。以下に感染経路と我が国で感染することがある代表的な疾患を述べる。

◆ 6.3.1 動物の咬傷や引っ掻きによる感染

病原体を保有する動物に咬まれたり、引っ掻かれたりして感染する場合で、代表的なものにパスツレラ症やバルトネラ症(ネコ引っ掻き病)がある。やや古い報告であるが、パスツレラは我が国のイヌの約75%、ネコのほぼ100%が保有しているとの研究結果もあり、最近の我が国におけるイヌ、ネコ飼育の現状からすれば、パスツレラ症はペットから感染する疾患として重要である。

◆ 6.3.2 直接接触感染

病原体を保有している動物やその排泄物に接触することで感染する疾患で、代表的なものに、病原体保有ネズミの尿と接触して感染するレプトスピラ症、イヌやネコの病変部に接触して感染する糸状菌症がある。また、我が国で、鯉や熱帯魚あるいはその水槽の水から感染したと思われる *Mycobacterium marinum* による皮膚の非結核性抗酸菌の症例が報告されている。熱帯魚飼育を趣味としている人は多く、注意が必要である。

◆ 6.3.3 節足動物媒介感染

病原体保有動物からヒトへの感染を、節足動物が媒介する疾患で、代表的なものにコガタアカイ

エカやアカイエカの刺咬で感染する日本脳炎、ダニの刺咬で感染する野兔病がある。さらに、ダニ類によって媒介されるツツガムシ病、日本紅斑熱、ライム病も人畜共通感染症と考えられるが、その原因病原体と媒介生物であるダニ類の生活様式から考えれば、個々の患者で病原体由来動物を特定することは不可能であろう。

◆ 6.3.4 経口感染

病原体が飲食物とともに感染するもので、多くの人畜共通感染症がこの感染経路をとる。代表的なものにカンピロバクター腸炎、サルモネラ腸炎、腸管出血性大腸菌腸炎がある。アニサキス症のような寄生虫疾患も多くは経口的に感染する。異常プリオン蛋白のウシからヒトへの感染については確認されていないが、BSEに罹患したウシを経口摂取することでヒトがvCJDに罹患したと推測されている。

◆ 6.3.5 飛沫感染

病原体を保有する動物由来の気道分泌物や排泄物などの飛沫を吸入して感染する疾患で、代表的なものにオウム病やQ熱がある。人畜共通感染症であるQ熱は日本国内でも感染する疾患であるが、感染源動物が同定できないことがほとんどである。

6.4 診断

診断に際し、人畜共通感染症に含まれる疾患を思いつくことが重要である。それには、すべての受診者に動物との接触の有無を尋ねる習慣をつけておくことよい。診断方法は、人畜共通感染症であっても、原則として他の感染症と同様であり、患者から病原体を分離して診断する。病原体そのものが分離できない場合は、遺伝子の検出あるいは抗体検査の結果で診断することとなる。疾患によっては、自施設や検査会社では検査不能のものがあり、そのような場合には各都道府県の衛生研究所や国立感染症研究所に検査を依頼することとなる。

検体を提出する際には、人畜共通感染症を考えていること、さらには、可能であれば、推測される疾患名を検査依頼先に伝えるようにすることが重要であり、それを怠ると正しい診断に至らない場合がある。

変異型を含めてクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) は厚生労働省特定疾患治療研究事業の神経難病疾患とされており、診断基準が設けられている (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/240>)。その中に vCJD の診断基準(ただし、WHO による基準である)が示されているので、vCJD の疑いがある症例に遭遇した場合には参考にされたい。

6.5 治療

適切な抗病原体薬を投与するが、疾患によっては抗病原体薬を投与せずに経過を観察することもある。個々の疾患に対する投与薬剤の種類、投

与量や投与期間、投与方法については、本書の具体的な疾患項目やその他の専門書を参照されたい。なお、残念ながら、vCJD に有効な治療は現在のところないと考えられている。

疾患によっては受診患者の治療のみではなく、その患者への感染源となった動物の治療を行うことも、新たな患者の発生を防ぐ観点から重要である。ペットなど身近な飼育動物に病原体の存在が考えられた場合には、飼い主に獣医師と相談することを勧めるとよい。

6.6 日本で人畜共通感染症患者が少ない理由

日本では、前述の食品媒介性疾患を除き、人畜共通感染症に罹患することはそれほど多くはない。その理由として、国土が狭く周囲を海に囲まれており周辺からの動物の移入が少ないこと、動物への予防接種が行われるなど動物の健康管理に注意

表 2.15 人畜共通感染症を防止するため設けられた動物の輸入検疫・輸入禁止。

根拠法令	対象動物	対象疾患	措置
感染症法	サル	エボラ出血熱、マールブルグ病	原則輸入禁止(省令で定める地域からの輸入は検疫) 輸入禁止
	イタチ、アナグマ、ハクビシン	SARS	
	コウモリ	狂犬病、ニパウイルス感染症、リッサウイルス感染症	
	プレーリードッグ	ベスト	
	マストミス(ネズミの一種)	ラッサ熱	
狂犬病予防法	イヌ、ネコ、アライグマ、キツネ、スカンク	狂犬病	検疫

動物由来感染症、東京都福祉保健局健康安全部感染症対策課、東京都感染症マニュアル 2009、pp100-103 より引用改変。

表 2.16 日本国内において動物から感染する感染症法で規定された人畜共通感染症。

3 類感染症	腸管出血性大腸菌腸炎
4 類感染症	エキノコックス症、オウム病、Q 熱、ツツガムシ病、日本紅斑熱、日本脳炎、ブルセラ症、野兔病、ライム病、レプトスピラ症
5 類感染症(全数把握)	ジアルジア症、破傷風

が払われていること、家畜の衛生対策が行われていること、熱帯地域に比べ疾患を媒介する節足動物が少ないこと、日本人は手洗いの習慣があることなどが考えられる。

6.7 法的対応

海外から輸入した動物からヒトが感染する人畜共通感染症を防止するために、特定の動物を対象

に輸入検疫が行われたり、輸入禁止措置がとられたりしている(表 2.15)。しかし、密輸によりこの表に示した動物が不法に国内に持ち込まれることもあると考えられる。また、感染症法で規定された疾患には人畜共通感染症と考えられる疾患も含まれており、診断した医師には届出義務が課されている。日本国内において動物から感染する疾患のうち、感染症法で規定されている疾患を表 2.16 に示した。

+ 臨床のポイント

- 日本国内においても人畜共通感染症に罹患する。ペットから産業動物、自然界の動物まで様々な動物が感染源となる。
- ペットでは家族同様に飼育されているイヌ、ネコからの感染症(パストレラ症、バルトネラ症、破傷風)に注意する。
- ヒトから動物へ感染する疾患もある。
- 患者数では、食品を介する疾患(カンピロ

バクター腸炎、サルモネラ腸炎、アニサキス症など)が最も多い。

- 海外の狂犬病常在地に多数の日本人旅行者が訪れている。日本人臨床医にとっても狂犬病の知識は必須である。
- 人畜共通感染症には、法律で届出が義務づけられている疾患もある。

大西健児

+ 7 sepsis 敗血症

7.1 病態

血液は本来無菌である。血中に細菌が存在する状態は菌血症(bacteremia)であり、その他の病原微生物が血中に存在する状態は、ウイルス血症(viremia)、真菌血症(fungemia)、寄生虫血症(parasitemia)などといわれる。一方 ACCP/SCCM Consensus Conference の定義では、これらの病原微生物が血中に存在するか否かを問わず、「感染症で SIRS があれば sepsis」とする。すなわ

ち、図 2.17 のように、血中に病原微生物が存在しなくても sepsis とする反面、血中に病原微生物が存在しても、SIRS でなければ sepsis としない。

我が国では古くから sepsis を敗血症と訳し、敗血症を sepsis と英訳してきた。ACCP/SCCM Consensus Conference の定義において、SIRS の sepsis を敗血症と訳すと混乱が生じるため、相川はあえてセプシスと片仮名書きを提唱している。また肺炎球菌による肺炎や髄膜炎、あるいは髄膜炎菌による髄膜炎では血液中からこれらの菌種を

医学スーパーラーニングシリーズ 感染症内科学

平成 25 年 1 月 15 日 発 行

編 者 小 野 寺 昭 一

編 集 シュプリンガー・ジャパン株式会社

発行者 池 田 和 博

発行所 丸善出版株式会社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町二丁目17番

編集：電話(03)3512-3261/FAX(03)3512-3272

営業：電話(03)3512-5256/FAX(03)3512-3270

<http://pub.maruzen.co.jp/>

© Maruzen Publishing Co., Ltd., 2013

印刷・製本/株式会社 加藤文明社

ISBN978-4-621-06497-9 C3047

Printed in Japan

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail:info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

2013年改訂版

最新・感染症 治療指針

杏林大学医学部第一内科学教授
後藤元 監修

③ 医薬ジャーナル社

1. 腸管出血性大腸菌

① 細菌学的特徴

- 腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) は腸内細菌科に属する細菌(ブドウ糖発酵性かつオキシダーゼ反応陰性)で、通性嫌気性、芽胞不形成のグラム陰性桿菌である。
- 腸管出血性大腸菌はベロ毒素(vero toxin: VT)を産生する。ベロ毒素はVT1とVT2の2種類があるが、この両者を産生する菌といずれか一方を産生する菌がある。なお、ベロ毒素は志賀毒素とも呼ばれている。
- 腸管出血性大腸菌として血清型O157の大腸菌(EHEC O157)がよく知られているが、その他の多くの血清型の大腸菌(O1, O2, O5, O25, O26, O104, O111, O128, O145, O161, O172など)の中にもベロ毒素を産生するものがある。
- 最近ではO157の占める割合が相対的に減少し、O26やO111, O145などの占める割合が増加している。
- ベロ毒素を産生しない菌は、その血清型が上記O157などに含まれていても、腸管出血性大腸菌には含めない。
- 腸管出血性大腸菌は一般に胃酸に抵抗性である。

② 感染症の特徴

- 経口が主感染経路で、代表的な菌種であるEHEC O157の場合、ヒトは100個以下の少量の菌量で感染する。
- 潜伏期は2~8日とされるが、感染菌量や被感染者の状態によって異なる。
- 腹痛、水様便で発症し、水様便は次第に血便となる。血便は新鮮な血液様で便成分はほとんどみられなくなる。腹痛はか

なり激しい場合が多い。

- 一般的には発熱があっても高熱にはならず、37℃台がほとんどであるが、例外もある。
- 腹部の超音波検査やCT検査で回盲部から上行結腸の壁肥厚を認める。
- 腸管出血性大腸菌腸炎を発症して3~7日後に、溶血性尿毒症症候群(HUS(溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全))を発症することがある。
- わが国において、症状のある腸炎患者におけるHUSの発生頻度は、0~4歳で4.5%、5~9歳で6.0%、15~64歳で3.2%、65歳以上で3.5%との報告がある。
- HUSの発症は小児に多いが、HUSによる死亡は高齢者が多い。
- 血液検査で貧血、血小板減少あるいはLDHの増加があれば、HUSの発症を考える。また、HUSの急性腎不全症状としての尿量減少に注意し、尿量の減少がみられるようになればHUSの発症を考える。

③ 診断

- 便からベロ毒素を産生する大腸菌を分離し、同定することで診断する。
- 分離した大腸菌のベロ毒素の産生試験として、イムノクロマト法や酵素抗体法、PCRによる毒素産生遺伝子検査などが行われる。

④ 治療

- 脱水に注意し、その程度により補液(経口的な水分摂取、経静脈的な輸液)を行う。
- 抗菌薬の投与について一致した考えがなく、抗菌薬を使用するか否かは個々の医師の判断による。
- フルオロキノロン系抗菌薬やホスホマイシンの有効性を示すいくつかの報告が出されており、抗菌薬を投与する場合、フルオロキノロン系抗菌薬(小児の場合は小児用のフルオロキ

ノロン系抗菌薬)、ホスホマイシンの経口投与が行われる。

- 成人ではフルオロキノロン系抗菌薬が使用され、副作用などでそれが使用できない場合はホスホマイシンが使用される傾向にある。小児ではホスホマイシンが最初に使用される傾向にある。
- 抗菌薬を使用する場合は、発症後3日以内に投与を開始する。

⑤ 抗菌薬投与例(発症3日以内に投与開始)

1) 成人の場合

クラビット®

500 mg/回 1日1回 3日間経口投与

ホスミン®

500 mg/回 1日4回 3日間経口投与

2) 小児の場合

ホスミン®

40~120 mg/kg/日 3~4回に分服 3日間経口投与

オゼックス®細粒小児用

6 mg/kg/回 1日2回 3日間経口投与

⑥ 二次感染予防

- 腸管出血性大腸菌は手指を介して二次感染を起こす。
- 二次感染防止には手洗いの励行、便で汚染された物に触れる可能性があれば手袋着用(手袋を脱した後にも手洗いを行う)などの接触感染予防を行う。
- 感染者にも手洗いの励行を勧める。

⑦ 法的対応

- 感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律(通称:感染症法)により、腸管出血性大腸菌感染症は三類感染症に指定されている。
- 腸管出血性大腸菌の感染症患者や無症候性病原体保有者を診断した医師は、直ちに保健所へ届け出る義務がある。

- 食中毒と診断した場合は、食品衛生法により直ちに保健所へ届け出る(直ちにとは24時間以内)。
- 血清型O157をはじめ前記血清型に含まれる大腸菌であっても、ベロ毒素を産生しない大腸菌による腸炎は、感染症法による届出対象疾患ではない。

(大西 健児)

最新・感染症治療指針 2013年改訂版

定価 3,990円(本体 3,800円+税5%)

1995年5月1日初版発行

監修 後藤 元

2013年5月30日改訂18版発行

発行者 岩見 昌和

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル

TEL 03-3265-7681

http://www.iyaku-j.com/

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

ISBN978-4-7532-2612-2 C3047 ¥3800E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構(**JCOPY**)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム(**JCLS**)に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつと事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979)の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書での確認など、十分なご注意をお願い致します。 株式会社 医薬ジャーナル社

Vero 毒素産生腸管出血性大腸菌の特徴と疫学*

大西 真**

■ はじめに

出血性腸炎を引き起こす病原性をもつ大腸菌を、腸管出血性大腸菌と称する。出血性腸炎を引き起こすためには、志賀毒素が直接的に関与するとされる。志賀毒素は、アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞に由来する Vero 細胞に対して細胞致死活性を示すことから、Vero 毒素とも称される。これらのことから、enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)、Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC)、Vero toxin-producing *E. coli* (VTEC) とさまざまな名称で呼ばれるが、性状的には同一の大腸菌を指す。

ハンバーガー病とも呼ばれるきっかけとなった腸管出血性大腸菌の発見と、溶血性尿毒症症候群(HUS)との関連が示された経緯を踏まえて、本菌の特徴を解説し国内の発生動向について紹介する。

■ 志賀毒素 (Vero 毒素) 産生性大腸菌

大腸菌はさまざまな動物の腸管に生息しており、腸管病原性はないものと考えられてきた。しかしながら、1970年代頃までに一部の大腸菌は腸管病原性を有し、下痢症の原因となることが明らかになってきた。現在では、少なくとも5種類の下痢原性大腸菌に分類されている。1980年当時、

腸管侵入性大腸菌 (enteroinvasive *E. coli* : EIEC)、腸管毒素原性大腸菌 (enterotoxigenic *E. coli* : ETEC)、およびそれ以外の小児下痢症に関連する腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *E. coli* : EPEC) の3つが下痢原性大腸菌として認識されていた。

細胞毒素を産生することで下痢原性を示す ETEC は、易熱性毒素 (heat labile toxin : LT)、耐熱性毒素 (heat stable toxin : ST) のいずれか、あるいは両者を産生する。1977年に Konowalchuk らは、Vero 細胞を用いた毒素活性測定で cytotoxic な活性を示す LT とは異なり、cytotoxic な毒素活性を示す大腸菌が存在することを示した¹⁾。乳児下痢症由来大腸菌のなかで、血清群 O18, O26, O111, O126 および O128 に属する株がこの Vero 細胞毒性物質を産生することが示され、この活性を示す易熱性の毒素を VT (toxin to Vero cells) と呼んだ。同様に Wade らは、56例の小児下痢症由来の大腸菌 252株のうち3株の培養上清に LT と異なる Vero 細胞致死活性が含まれることを示した²⁾。さらに、Scotland らは 253株の EPEC 株の解析から、25株の VT 産生株を見出した³⁾(表)。VT の発見当初より、多様な血清型の大腸菌が VT 産生能をもつことが知られていた。また Wade らの報告の VT 産生株は血性下痢を呈した患者からの分離株であり²⁾、Karmali らの報告⁴⁾につながっていく。

* Vero toxin-producing enterohemorrhagic *Escherichia coli*

key words : Vero 毒素, 腸管出血性大腸菌, 疫学, 溶血性尿毒症症候群

** 国立感染症研究所細菌第一部 OHNISHI Makoto

(〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1)

表 Vero 細胞毒素活性を有する大腸菌

1977~1980 に報告された 3 つの論文で示された大腸菌の VT 毒素産生性と血清群別を示した¹⁻³⁾。腸管毒素産生性を示さない大腸菌に関してまとめた。Wade らによって報告された VT 産生性大腸菌は、それぞれ血性下痢患者由来である。論文で解析株数が示されているものに関しては陽性株数/解析株数で示した。

	Konowalchuk, et al (1977)	Wade, et al (1979)	Scotland, et al (1980)
O26	4/4	3	23/54
O111	1/3	—	0/19
O128	1/4	—	2/34
O18	1/1	—	0/18
O126	1/3	—	0/19
O68	1/1	—	—

(文献 1~3) より引用)

II 腸管出血性大腸菌の発見

腸管出血性大腸菌は、1982 年に米国のオレゴン州およびミシガン州で異なる時期に発生した集団事例が契機となり、初めて認識された。激しい腹痛と水様性下痢から始まり、血性下痢に進行することが特徴的であった。これらの集団事例では、同一ハンバーガーチェーンに属する店舗での 3 種のハンバーガーのいずれかの喫食と疫学的に関連していることが示された。喫食されたハンバーガーと同一ロットのパテおよび 2 つの事例の患者便から血清型 O157:H7 の大腸菌が共通に分離された⁵⁾。これらの事例で分離された大腸菌 O157:H7 株は、当時までにすでに知られていた 2 つの下痢原性大腸菌 (EIEC, ETEC) の病原性確認試験 (侵入性および細胞毒性試験) において陰性であった。また、乳飲みウサギに対して下痢活性 (非血性下痢) を引き起こすことが示され、疫学的な解析と併せて新たな下痢原性大腸菌であることが示唆された⁵⁾。

米国 CDC による解析により、1973 年以降当時までに分離された大腸菌 3,000 株のなかの 1 株のみが血清型 O157:H7 を示す菌株があることが示された。この菌株はオレゴンとミシガン州における集団事例で特徴的であった激しい腹痛と血性

下痢を呈する散発の急性下痢症患者から 1975 年に分離された菌株であり、出血性腸炎と関連する大腸菌 O157:H7 の存在を支持することとなった⁵⁾。

III 溶血性尿毒症症候群との関連

1977 年 Konowalchuk らに始まる一連の研究によって¹⁻³⁾、一部の EPEC が Vero 細胞毒素活性をもつことが示された。そこで、Karmali らは、大腸菌の VT 産生性と下痢に伴う小児の HUS との関連について検討した⁴⁾。HUS 症例は 1980~1982 年に診断され、互いに関連のない小児 (0~9 歳) 15 症例であった。これらの症例はすべて HUS 発症前に下痢 (2 名を除き血性下痢) を呈したが、サルモネラ、赤痢菌、カンピロバクター、*Yersinia enterocolitica* 陰性であることが確認された。4 名は中枢神経症状を示し、そのうち 1 名を含む 2 名が死亡した。

Karmali らは、便検体から大腸菌を 10~20 株分離し、その VT 産生性を測定した。その結果、8 症例の便から VT 産生性の大腸菌が分離された。VT 産生大腸菌陽性例では、10~20 株中 10~100% が VT 陽性大腸菌であったと報告されている。8 症例の便から分離された大腸菌の O 血清群は、O26 (1 例)、O111 (2 例)、O113 (2 例)、O157 (2 例) と多様であった。VT 産生大腸菌陰性の 7 症例の便検体のうち、2 検体は便中 VT 活性が確認された。残りの陰性例のうち 1 例は、VT 活性に対する中和抗体が患者血清に確認された。最終的に 15 例中 11 例において、Vero 細胞毒素活性との関連が示された⁴⁾。

VT 産生大腸菌が HUS 発症の原因となる可能性が初めて示され、また VT 産生大腸菌が多様な O 血清群に属することも、改めて示されることとなった。この報告のなかで、2 名の O157 VT 産生大腸菌陽性の HUS 患者のそれぞれの兄弟に同時期に下痢発症がみられ、同様に VT 産生大腸菌 O157:H7 が分離されていることが示された。非常にまれな血清型である大腸菌 O157:H7 が血性下痢を伴う急性下痢症と関連し、HUS 発症の原因

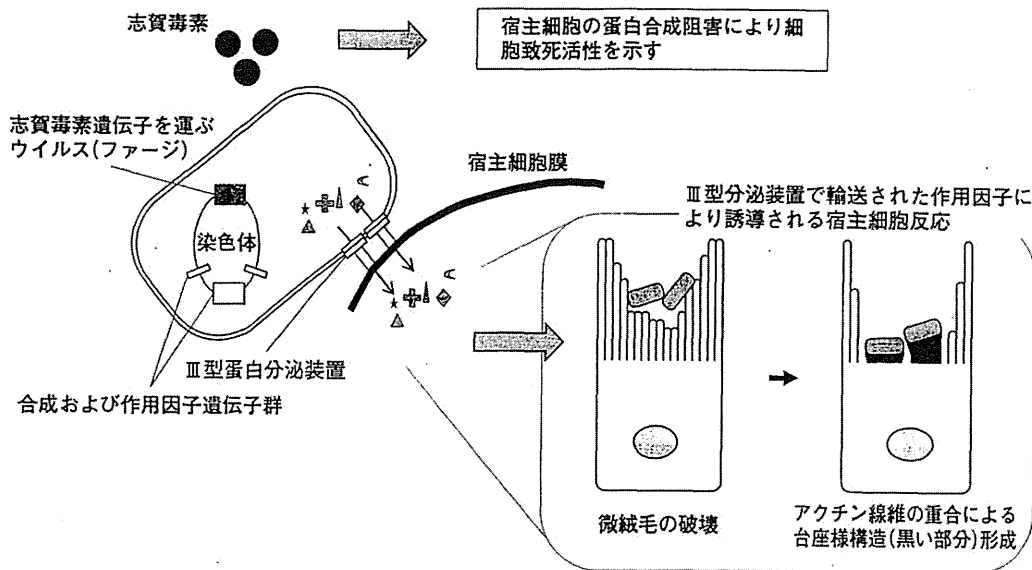


図1 EHECによる病原機構の模式図

志賀毒素は宿主細胞への結合を担うBサブユニットと毒素活性の本体となるAサブユニットから構成されるが、簡略化して図示した。Ⅲ型分泌装置は大腸菌表面に形成されるシリンダ様構造物で、作用因子を宿主細胞質に直接的に輸送する能力をもつ。腸管細胞の微絨毛の破壊と、それに続く台座様構造の形成に関与し、強固な接着を担う。(文献17, 11, 13)より引用)

となることが Riley らの報告と合わせて示された。

IV 腸管出血性大腸菌 (VT 産生大腸菌) の病原性の特徴

腸管出血性大腸菌の病原性は、Vero 細胞毒素活性と腸管細胞付着性が必須であると考えられている (図1)。

1. Vero 細胞毒素活性

これまで述べてきた Vero 細胞毒素活性は、赤痢菌 *Shigella dysenteriae* の産生する蛋白毒素 (志賀毒素) に対する中和抗体で中和されることが示された⁶⁾。さらに、EHEC 0157:H7 EDL 933 株の詳細な解析から、機能的に類似の毒素が2種類存在することが示された。現在では Stx1 および Stx2 と、それぞれ呼ばれるものである。毒素活性はいずれも志賀毒素と同様であり、宿主細胞の蛋白質合成阻害により毒性を発揮する。リボソーム RNA の特定のアデノシンの糖鎖を切断することで蛋白

質合成が阻害され、細胞毒性が発揮される^{7,8)}。

Stx1 および Stx2 の細胞傷害機構は同一であるが、ヒト腎臓由来内皮細胞に対する Stx2 の傷害活性は Stx1 に比して1,000 倍程度強く、さらにマウスの感染モデルでは、Stx2 産生菌においてのみ致死活性が認められた Stx2 産生性が EHEC 感染における重症化に関連していると考えられている⁹⁻¹¹⁾。

毒素遺伝子は細菌に感染するウイルス (ファージ) ゲノム上に存在する。このファージは大腸菌の染色体に挿入されプロファージとして存在する。プロファージは抗菌薬や紫外線などの DNA に損傷を与える刺激によって溶菌サイクルへと移行し、水平伝播が可能なファージ粒子を合成する。毒素遺伝子はちょうどこのストレス誘導されるプロモーターの下流に挿入されており、ストレス誘導で毒素が大量に産生されることになる¹²⁾。このことが、抗生物質の投与により腸管内で毒素が大量に産生・放出され、病態を悪化させる可能性を懸念する理論的背景となっている。

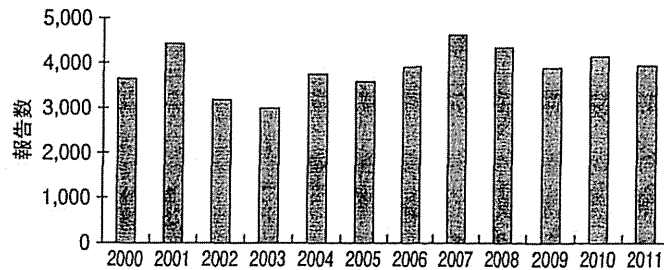


図2 わが国における EHEC 感染症の動向
 感染症法に基づいた EHEC 感染症報告数の推移。(文献 17) より引用)

2. 腸管細胞付着性

EHEC は典型的な EPEC と同様の細胞付着機構をもつことが知られ、EHEC は EPEC が志賀毒素産生性を獲得したことで特有の病原性を発揮するようになったと考えることができる。EHEC の細胞付着性には LEE (locus of enterocyte effacement) と呼ばれる染色体上に存在する遺伝子群にコードされる特異的な III 型蛋白質輸送装置とそれによって宿主細胞内に注入される作用因子が必要である。この強固な接着が成立する際には、菌の接着部分におけるアクチン線維の蓄積など細胞骨格系蛋白質の再構成による台座様構造の形成が起こる (図 1)。この現象は attaching and effacing lesion (A/E 傷害) と呼ばれる¹³⁾。

EHEC の多くは LEE 領域を保有しているが、LEE 領域をもたない株も存在することが知られるようになってきた。2011 年ドイツを中心として発生した大規模な集団食中毒事例の原因菌 (O104:H4) は、LEE を保持しない非典型的な EHEC であったことから、LEE 以外の接着因子に注目が集まっている。O104:H4 株は、凝集性線毛の 1 つ AAF/I (aggregative adherence fimbriae I) を付着因子として利用している^{14,15)}。AAF/I はほかの下痢原性大腸菌 (腸管凝集付着性大腸菌, EAaggEC) の付着因子として知られており、EAaggEC に Stx 毒素遺伝子がファージの感染により付与されたことが示唆された。国内例としては、1999 年に HUS 患者由来の EHEC (血清型 O86:HNM) が AAF/I を保持していることが報告され¹⁶⁾、EAaggEC および EHEC の特性を併せもつ新

しいタイプの下痢原性大腸菌が広く存在することが示唆された。LEE を保有しない非典型的な EHEC の AAF/I をはじめとする付着因子の病原性への関与を解析するとともに、その発生動向にも注意が必要である。

V 腸管出血性大腸菌の発生動向

腸管出血性大腸菌感染症は感染症法の 3 類感染症として取り扱われているため、診断した医師は全例を届け出る義務がある。病原微生物検出情報 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/ehec-m/ehec-iasrtpc/2012-tpc387-j.html>), 感染症発生動向調査週報 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr.html>) で詳細が発信されているが、腸管出血性大腸菌感染症は 2000 年以降 4,000 例前後の報告がある (図 2)¹⁷⁾。2012 年の報告数は 3,746 (速報値) であり、浅漬けを原因とした食中毒や複数の保育施設などでの集団事例が含まれている。年齢分布は 0~4 歳、次いで 5~9 歳における年齢群で最も報告数が多く、これらの年齢群を含む 20 歳未満の群で約半数を占める。

EHEC 感染症は、汚染食材を介した感染が主な感染ルートであると考えられる。加えて EHEC は赤痢菌同様、微量の菌でも感染が成立するため、ヒトからヒトへの直接的な感染の危険性もある。食品の衛生的な取り扱いと家族内あるいは高齢者施設、保育所などでの集団発生の際には二次感染防止対策が必要である。

分離される EHEC の血清型別の頻度は、その年

に発生する集団事例の規模・数・原因菌の種類によって変動するが、概ね血清群 O157 に属する菌株がほぼ 60~70%程度を占めて最も頻度が高く、O26 がそれに続く (Iyoda, et al; 未発表データ)。しかしながら、そのほかの血清群の EHEC も分離されており、O111, O121, O103, O145, O165 などは重症例の原因になることから注意が必要である。

Ⅵ 下痢に伴う HUS 症例の動向

EHEC 感染症の報告の際に HUS に関する情報も収集しているが、およそ年間 80~120 例の報告数となっている¹⁹⁾。下痢に伴う HUS 症例においては、患者便からの EHEC が未分離であっても、便中の志賀毒素の検出あるいは血清中の志賀毒素抗体価あるいは大腸菌抗体価の証明によって報告基準を満たす。HUS 報告例のうち約 30% が EHEC 非分離例の報告となっている。便中の志賀毒素検出および血清中の抗 O157 抗体価は通常の検査施設などでも可能であるが、Non-O157 抗体価の測定は、現状では国立感染症研究所などの限られた施設で実施されている。

・ EHEC は多様な O 血清群の菌株が存在するが、必ずしも適切な選択培地が考案されているわけではない。EHEC が分離されない下痢、特に血性下痢に伴う HUS 症例については、積極的な血清中の抗大腸菌 IgM 抗体の測定を試みる事が重要である。抗体価の上昇で原因となっている EHEC 血清型が推定されれば、便検体中の EHEC 株を濃縮し分離することが可能な場合もある。

Ⅶ おわりに

多様な Vero 毒素産生大腸菌の存在、出血性腸炎に関連するまれな血清型の O157:H7 大腸菌、HUS と O157:H7 を含む多様な Vero 毒素産生大腸菌と HUS との関連について、1977~1983 年の間に相次いで報告された。現在においても O157 以外の血清群に関する EHEC を分離することは容易ではない。さらなる検査ツールの充実が必要

であろう。

文 献

- 1) Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S: Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 18: 775-779, 1977
- 2) Wade EG, Thom BT, Evans N: Cytotoxic enteropathogenic *Escherichia coli*. *Lancet* ii: 1235-1236, 1979
- 3) Scotland SM, Day NP, Rowe B: Production of a cytotoxin affecting vero cells by strains of *Escherichia coli* belonging to traditional enteropathogenic serogroups. *FEMS Microbiol Lett* 7: 15-17, 1980
- 4) Karmali MA, Steele BT, Petric M, et al: Sporadic cases of haemolytic-uremic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* i: 619-620, 1983
- 5) Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 308: 681-685, 1983
- 6) O'Brien AD, LaVeck GD, Thomson MR, et al: Production of *Shigella dysenteriae* type-1 like cytotoxin by *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 146: 763-769, 1982
- 7) 遠藤弥重太: 病原性大腸菌 O157 の毒素。蛋白質・核酸・酵素 42: 652-658, 1997
- 8) Sandvig K: Shiga toxins. *Toxicon* 39: 1629-1635, 2001
- 9) Louise CB, Obrig TG: Specific interaction of *Escherichia coli* O157:H7-derived Shiga-like toxin II with human renal endothelial cells. *J Infect Dis* 172: 1397-1401, 1995
- 10) Wadolkowski EA, Sung LM, Burris JA, et al: Acute renal tubular necrosis and death of mice orally infected with *Escherichia coli* strains that produce Shiga-like toxin type II. *Infect Immun* 58: 3959-3965, 1990
- 11) Boerlin P, McEwen S, Boerlin-Petzold F, et al: Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. *J Clin Microbiol* 37: 497-503, 1999
- 12) Neely MN, Friedman DI: Functional and genetic analysis of regulatory regions of coliphage H-19B: location of shiga-like toxin and lysis genes suggest a role for phage functions in toxin release. *Mol Microbiol* 28: 1255-1267, 1998
- 13) Frankel G, Phillips AD, Rosenshine I, et al: Enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: more subversive elements. *Mol Microbiol* 30: 911-921, 1998
- 14) Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, et al: Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis* 11: 671-676, 2011
- 15) Frank C, Werber D, Cramer JP, et al: Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4

- outbreak in Germany. N Engl J Med 365 : 1771-1780, 2011
- 16) Iyoda S, Tamura K, Itoh K, et al : Inducible *stx2* phages are lysogenized in the enteroaggregative and other phenotypic *Escherichia coli* O86 : HNM isolated from patients. FEMS Microbiol Lett 191 : 7-10, 2000
- 17) 国立感染症研究所：腸管出血性大腸菌感染症 2012 年 4 月現在 病原微生物検出情報. IASR 33 : 115-116, 2012
- 18) 国立感染症研究所：腸管出血性大腸菌検出例の血清型別臨床症状, 2011 年. IASR 33 : 117, 2012
- 19) 齊藤剛仁, 島田智恵, 砂川富正, 他：感染症発生動向調査からみた腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群, 2011 年. IASR 33 : 128-130, 2012