

シンポジウム

新興・再興感染症

腸管出血性大腸菌（病原性大腸菌 O157）感染症

国立国際医療センター研究所

タケダ ヨシフミ
竹 田 美 文

(受付 平成10年3月20日)

Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection**Yoshifumi TAKEDA**

Research Institute, International Medical Center of Japan

In 1996, an unexpectedly large number of outbreaks due to *Escherichia coli* O157:H7 occurred in our country. A total of 22 were reported from May through October. Among them one outbreak at Sakai City in July and August was extremely large and more than 5,700 patients with 3 deaths were reported. A unique characteristic of these outbreaks was that 8 of 22 occurred in primary and secondary schools due to luncheons provided by schools.

One of the most important characteristics of *E. coli* O157:H7 is its production of Vero toxins (or Shiga-like toxins). Symptoms or complications of *E. coli* O157:H7 infection, such as hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome, are caused by Vero toxins.

It is reported that antibiotic therapy, such as that with fosfomycin, is effective to prevent a possible development of hemorrhagic uremic syndrome.

下痢原性大腸菌

大腸菌は、通常はヒトの腸管内正常細菌叢を構成する常在菌の一種であるが、特定の大腸菌がヒトの下痢の原因になることは、古くから報告されている。最初に報告されたのは1920年代である。すなわち乳幼児の下痢患者から分離した大腸菌が胃腸炎と関連していることが明らかとなった。次いで1940年代の半ば頃には、主としてイギリスにおいて、大腸菌による集団下痢症が乳児院において続発し、これらの菌が、ちょうどその頃確立された大腸菌の血清型によると O55や O111に属することが明らかになった。これらの一群の菌が Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) で、わが国では腸管病原性大腸菌と呼んでいる。

1960年代半ばになって、Enteropathogenic *E. coli* として群別されている大腸菌の中に、赤痢菌と同じように Séreny テスト陽性で HeLa 細胞へ

の侵入性も陽性の一群の菌が存在することが明らかになった。感染病像も赤痢菌に似て血便を伴うことから、この一群の菌を *Shigella*-like *E. coli* として区別した。これが Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) で、わが国では、細胞侵入性大腸菌、組織侵入性大腸菌などと呼んでいる。

Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC, 毒素原性大腸菌) は、1950年代半ば頃インドで見つかった。すなわち、カルカッタの伝染病院にコレラ様症状を呈して入院した患者のうち、コレラ菌が検出できなかった症例から分離した大腸菌を、当時コレラ菌検査のために開発されていたウサギの結紮腸管試験 (De テスト) によって調べたところ、コレラ菌投与の場合と同じように、結紮腸管内に著明な液体貯留が起こることがわかった。それまでに報告されていた Enteropathogenic *E. coli* では、このような反応が起こらないので、新しい下痢原性

大腸菌として、Enterotoxigenic *E. coli* と呼んだ。1970年代になって、この菌は熱帯や亜熱帯の開発途上国への旅行者が罹る旅行者下痢症の原因菌として重要であることがわかり、広く認識されるようになった。

Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC, 腸管出血性大腸菌) が注目を集めるようになったのは比較的新しく、きっかけは、後に詳しく述べるが、1982年にアメリカで起こった集団食中毒事件である。病原性大腸菌 O157はこの腸管出血性大腸菌に属する菌である。

Enteroaggregative *E. coli* (EAaggEC, 腸管凝集性大腸菌) は1985年に報告された最も新しい下痢病原性大腸菌である。HeLa 細胞へ付着する性状から当初 Enteroadherent *E. coli* と呼ばれた。開発途上国の小児の遷延性下痢の原因となることがわかっているが、わが国ではまだ報告例はほとんどない。

以上の5種類の大腸菌は、それぞれ下痢を起こす機序が全く異なっている。従って病態を基準にしたならば別々の種類の菌として区別するのが適当とも考えられるが、わが国では、これら5種類の大腸菌を一括して「病原性大腸菌」と呼んでいる。しかしこの呼称は、上述の腸管病原性大腸菌 (EPEC) と区別できないので、「下痢病原性大腸菌」と呼ぶのが適当である。

病原性大腸菌 O157

大腸菌は、病原菌、非病原菌の区別なく、菌の表層の糖脂質 (LPS, lipopolysaccharide) の構造の違いによって抗原性が異なることを利用して、細かく分けることができる。この抗原を「O 抗原」と呼び、現在約180種類が報告されている。このO 抗原は、大腸菌の区別法として、疫学上極めて有用である。病原性大腸菌 O157は、このO 抗原型別によって157番目のO 抗原を持つ菌という意味である。

大腸菌を抗原性で分類する場合、O 抗原とともにH 抗原 (大腸菌が持つ鞭毛の抗原) も併記するのが、学問上正しい記述法である。ほとんどの病原性大腸菌 O157のH 抗原はH7であるので、病原性大腸菌 O157の正しい呼び名は、腸管出血性大

腸菌 O157:H7である。

腸管出血性大腸菌の特徴

腸管出血性大腸菌の特徴は、Vero 細胞 (アフリカミドリザルの腎臓由来の樹立細胞株) に対して強い細胞毒性を示す Vero 毒素を産生することである。Vero 毒素は、後に述べる腸管出血性大腸菌感染症の際の出血性大腸炎や、続発する溶血性尿毒症症候群や脳症の原因毒素である。

Vero 毒素を産生する大腸菌のO 抗原型は、O157以外にも数多くが報告されている。例えば、O1, O26, O55, O104, O111, O126, O128, O145などが、現在までに国内外で集団食中毒を起こした主な血清型である。いいかえれば、病原性大腸菌 O157は、腸管出血性大腸菌の中の1つの種類である。

Vero 毒素

Vero 毒素は、分子量約8万の蛋白毒素である。細菌が産生する蛋白毒素は、すでに200種類以上が報告されているが、そのなかで、Vero 毒素は、破傷風毒素、ボツリヌス毒素、志賀毒素とともに、動物に対して最も強い致死活性を示す毒素であることがわかっている。Vero 毒素は、現在までに大きく分けて2種類がわかっている。それぞれVT1, VT2 と呼ばれている。VT1は、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae* 1) が産生する志賀毒素とアミノ酸配列が同一であり、それぞれの毒素をコードする遺伝子の塩基配列もほとんど同じであることがわかっている。一方VT2は、志賀毒素のアミノ酸配列およびコードする遺伝子の塩基配列と、約55%の相同性がある。VT1, VT2 ともに、構成しているアミノ酸に多少の相違があるバリエーションがそれぞれ数種類ずつ報告されている¹⁾。

Vero 毒素は、上述したような志賀毒素との同一性ないしは相同性から、志賀毒素様毒素 (Shiga-like toxin) とも呼ばれているが、最近になって、同じ毒素に Vero 毒素と志賀毒素様毒素の2つの呼称があることの不都合さを避けるために、志賀毒素と Vero 毒素を一括して Shiga toxin family とし、VT1を Shiga toxin 1 (Stx1), VT2を Shiga toxin 2 (Stx2) と呼び、腸管出血性大腸菌 (Vero 毒素産生性大腸菌) の呼称を志賀毒素産生

性大腸菌 (Shiga toxin-producing *E. coli*, STEC) と呼ぶよう提案が行われている²⁾。

腸管出血性大腸菌の発見

1982年2月から3月にかけて、アメリカ西部のオレゴン州で、鮮血の下血と激しい腹痛を主症状とする食中毒事件が発生した。推定原因食はハンバーガーで、典型的な患者26名について調べた結果、6名中3名から *E. coli* O157:H7が分離された。次いで5月から6月にかけて、中部のミシガン州で、オレゴン州の事件と同じレストランチェーン店のハンバーガーが原因と推定される食中毒が発生した。典型的な患者21名のうち14名を検査した結果、6名からオレゴン州の事件の時と同じ血清型の *E. coli* O157:H7が分離された。さらに原因食と推定されたハンバーガーに使用したひき肉からも、同一の血清型の大腸菌が分離されたので、Rileyら³⁾は、この大腸菌を集団食中毒の原因菌と断定した。

分離した大腸菌は、その当時までに報告されていた3種類の下痢原性大腸菌、すなわち腸管病原性大腸菌、細胞侵入性大腸菌、毒素原性大腸菌のいずれとも異なることから、新しい下痢原性大腸菌と判断され、その症状を考慮して Enterohemorrhagic *E. coli* (腸管出血性大腸菌) と名付

けられた。

腸管出血性大腸菌による集団食中毒事例

オレゴン州とミシガン州のハンバーガー食中毒事件をきっかけに、病原性大腸菌 O157による集団食中毒事例が、アメリカとカナダで続々と報告されるようになった。初期の頃 (1982~1986年) の事例を表1にまとめた。毎年のようにカナダ、アメリカで集団事例が報告されており、特に1985年9月のオンタリオ州の老人ホームの事例では73名中17名が死亡している (死亡率23.3%)。その後も集団事例の報告が相次いでいて、特に1993年以降、発生数が急増している。1996年には年間の患者数が2万人以上、死者数が100人以上と報告されている。

わが国における腸管出血性大腸菌による最初の集団食中毒事例は、1984年の5月から6月にかけて東京都内の小学校で発生した⁴⁾。下痢、腹痛、発熱などを訴えた患者数は100名で、Vero毒素を産生する O145:H- が原因菌であった。幸い溶血性尿毒症症候群を続発する症例もなく、死亡例もなかった。次いで1986年6月に松山市の乳児院で発生した O111:H- が原因の集団発生例では、患者22名中1名が死亡した⁵⁾⁶⁾。この事例が、溶血性尿毒症症候群を続発し死亡例が出たわが国で最初の

表1 カナダおよびアメリカにおける病原性大腸菌 O157における集団食中毒事例(1982~1986)

| 年 | 月 | 場 所 | 患者数 | 溶血性尿毒症症候群患者数 | 死者数 |
|------|-------|-------------------|-----|--------------|-----|
| 1982 | 2~3 | オレゴン(アメリカ) | 26 | | |
| 〃 | 5~6 | ミシガン(アメリカ) | 21 | | |
| 〃 | 11 | オンタリオ(カナダ) | 31 | | |
| 1983 | 5 | ラブラドル(カナダ) | 19 | | |
| 〃 | 8 | アルバータ(カナダ) | 4 | 2 | |
| 1984 | 3 | オンタリオ(カナダ) | 7 | | |
| 〃 | 9 | ネブラスカ(アメリカ) | 34 | | 4 |
| 〃 | 9~10 | ノースカロライナ(アメリカ) | 36 | 2 | |
| 1985 | 8 | オンタリオ(カナダ) | 5 | 5 | |
| 〃 | 9 | オンタリオ(カナダ) | 73 | 12 | 17 |
| 1986 | 4 | オンタリオ(カナダ) | 30 | 3 | |
| 〃 | 6 | アルバータ(カナダ) | 8 | 2 | |
| 〃 | 6 | オンタリオ(カナダ) | 2 | | |
| 〃 | 6 | ブリティッシュコロンビア(カナダ) | 20 | | |
| 〃 | 10~11 | ワシントン(アメリカ) | 37 | 3 | 2 |
| 〃 | 12 | オンタリオ(カナダ) | 4 | | |

腸管出血性大腸菌による集団食中毒事例である。

1990年秋の浦和市の幼稚園における腸管出血性大腸菌による集団下痢症例は、わが国で最初の病原性大腸菌 O157 (*E. coli* O157:H7) による集団食中毒事例であった。生後7ヵ月から64歳にわたる319名の患者が発生し、2名の園児が溶血性尿毒症症候群で死亡した⁷⁾。次いで翌年4月には、大阪市の保育園で患者数161名の病原性大腸菌 O157による集団事例が発生した。1994年までのわが国における腸管出血性大腸菌による集団食中毒事例を表2にまとめて示した。

腸管出血性大腸菌感染症の散発事例

ハンバーガー食中毒事件の原因菌が *E. coli* O157:H7 (病原性大腸菌 O157) であったことから、O157:H7の検索がアメリカとカナダを中心に精力的に行われるようになった。その結果、O157:H7はすでに1975年にカリフォルニアで50歳の婦人の出血性大腸炎の原因菌として分離されていたこともわかった³⁾。

カナダにおいても、O157:H7の散発例は1982年以前に分離されていたことが Johnson ら⁸⁾によって明らかにされた。すなわち、1978年から1982年の間に、下痢患者から分離された2,000株の大腸菌のうち、6株が O157:H7であった。さらに Pai ら⁹⁾は、カルガリー周辺において、1993年に6ヵ月間に125例の血便の患者の検査をし、そのうち19例から O157:H7を分離した。しかもそのうち1例は二

次感染であったと報告している。

わが国で最初の腸管出血性大腸菌による散発下痢症例は、1985年に小林ら¹⁰⁾が報告した。すなわち、1984年4月から12月の間に、下痢を主症状として市中病院を受診した464名の保存糞便を調べたところ、1名から O157:H7が分離された。

出血性大腸炎の患者下痢便から O157:H7を直接分離した最初の症例は、佐久ら¹¹⁾が報告した1985年4月の症例で、この症例から分離した O157:H7は VT2産生菌であることをわが国で最初に確認した菌株であった¹²⁾。

その後、腸管出血性大腸菌は大阪市、新潟県、川崎市、東京都、静岡県、千葉県などから分離報告が相次ぎ、1991年からは、病原微生物検出情報(国立予防衛生研究所・厚生省保健医療局エイズ結核感染症課編)に、腸管出血性大腸菌の分離情報が掲載されるようになった。表3に甲斐ら¹³⁾がまとめたわが国における散発例の発生状況を示した。1990年の浦和での集団事例をきっかけとして分離例が増えた傾向が示されている。

1996年の病原性大腸菌 O157 感染症の大流行とそれ以降

1996年の病原性大腸菌 O157感染症の急増は集団発生例、散発例ともに極めて顕著である。まず、5月末、岡山県邑久町において、死者2名を含む

表2 わが国における病原性大腸菌 O157による集団下痢症の発生状況

| 発生年月 | 発生場所 | 患者数 | 原因菌(毒素型) |
|---------|--------|---------|---------------------|
| 1984年5月 | 東京・小学校 | 100 | O145:H- (VT1 & VT2) |
| 1986年6月 | 愛媛・乳児院 | 22(1)* | O111:H- (VT1 & VT2) |
| 1990年9月 | 埼玉・幼稚園 | 319(2)* | O157:H7 (VT1 & VT2) |
| 1991年4月 | 大阪・保育園 | 161 | O157:H7 (VT1 & VT2) |
| 〃 4月 | 新潟・小学校 | 234 | O111:H- (VT1 & VT2) |
| 〃 6月 | 東京・小学校 | 89 | OUT:H19 (VT2) |
| 1992年4月 | 佐賀・保育園 | 11 | O157:H7 (VT1 & VT2) |
| 1993年6月 | 東京・小学校 | 165 | O157:H7 (VT1 & VT2) |
| 〃 8月 | 東京・保育園 | 40 | O157:H7 (VT2) |
| 1994年6月 | 東京・保育園 | 3 | O157:H7 (VT1 & VT2) |
| 〃 6月 | 広島・保育園 | 3(1)* | O157:H7 (VT1 & VT2) |
| 〃 9月 | 奈良・小学校 | 250 | O157:H- (VT1 & VT2) |

*() : 死亡者数

表3 わが国における散発下痢症事例からの腸管出血性大腸菌の分離状況

| 年 | 事例数 | 原因菌の血清型 | |
|---------|-----|----------------|---------------|
| | | O157:H7/- | その他 |
| 1979~83 | 3 | — | — |
| 1984 | 6 | 2 | 4 |
| 1985 | 8 | 6 | 2 |
| 1986 | 3 | 2 | 1 |
| 1987 | 15 | 9 | 6 |
| 1988 | 5 | 1 | 4 |
| 1989 | 5 | 3 | 2 |
| 1990 | 17 | 13 | 4 |
| 1991 | 87 | 76 | 10 |
| 1992 | 68 | 63 | 5 |
| 1993 | 80 | 78 | 2 |
| 1994 | 70 | 60 | 10 |
| 1995 | 46 | 40 | 6 |
| 計 | 413 | 353 (85.5%) | 60 (14.5%) |

患者数468名の集団例が発生した。次いで6月に入って、岐阜市(患者数380名)、広島県東城町(患者数185名)、岡山県新見市(患者数364名)などで、さらに7月には、大阪府堺市で、患者数が6,000名(死者3名)に及ぶ、同菌による食中毒としてはかつて報告のない大食中毒事件が発生した。1996年1年間の集団発生例は表4に示したように24件に及び、そのうち下段の石川県小松市と富山県の事例の血清型がそれぞれO118:H2とO26:H11であった以外はすべてO157:H7であった。

散発例の発生状況を図1に示した。食中毒の特徴を反映し、6～9月に多発している。1年間の患者総数は2,000名を越えているが、夏に大流行を起こし、一般の人々も、医師も、検査担当者も行政もが一致してO157の重要性を認識するまでは、すべての症例が発見されたとは考えられない。

表5は、1997年に報告された腸管出血性大腸菌の患者数である。1996年8月に腸管出血性大腸菌感染症が指定伝染病に指定されたことによって、

1997年に入ってから、ほとんどすべての症例が報告されるようになったと考えられる。1997年には、100人を越える大きい集団事例も数少なく、年間の総患者数が1,500人に達しなかったことは、対策が効を奏したためと考えてよい。今後は一層の患者数の減少を期待したい。

出血性大腸炎

腸管出血性大腸菌感染による下痢は、その症状から出血性大腸炎(hemorrhagic colitis)と名付けられている。その特徴を欧米の報告例からまとめて、平成2年厚生科学研究「腸管出血性大腸菌の疫学的、臨床医学的研究」(主任研究者:竹田美文)に報告し、さらにその要約を日本医師会雑誌に発表した¹⁴⁾。

すなわち、潜伏期は比較的長く、平均3.8～8日で、初発症状は多くの場合、粘液成分の少ない水溶性下痢で腹痛を伴う。下痢回数は次第に増加し、1～2病日後に鮮血の混入を認め、典型例では便成分をほとんど認めない血性下痢となる。Riley

表4 1996年に発生した腸管出血性大腸菌による集団食中毒例

| 事例 | 発生月 | 発生場所 | 発生施設 | 原因 | 患者数 |
|----|-----|----------|-----------|--------|-----------|
| 1 | 5月 | 岡山県邑久町 | 小学校・幼稚園 | 学校給食 | 468(2)* |
| 2 | 6月 | 岐阜県岐阜市 | 小学校 | 学校給食 | 371 |
| 3 | | 広島県東城町 | 小学校 | 学校給食 | 185 |
| 4 | | 愛知県春日井市 | 中学校(林間学校) | 不明 | 21 |
| 5 | | 福岡県福岡市 | 保育園 | 給食 | 48 |
| 6 | | 岡山県新見市 | 小学校・中学校 | 学校給食 | 364 |
| 7 | | 大阪府河内長野市 | 保育園 | 給食 | 50 |
| 8 | | 東京都港区 | 会社 | 仕出弁当 | 191 |
| 9 | 7月 | 群馬県境町 | 小学校 | 学校給食 | 144 |
| 10 | | 大阪府堺市 | 小学校 | 学校給食 | 5,727(3)* |
| 11 | | 大阪府羽曳野市 | 老人ホーム | 給食 | 98 |
| 12 | | 和歌山県橋本市 | 老人ホーム | 給食 | 12 |
| 13 | | 京都府京都市 | 会社 | 仕出弁当 | 74(1)* |
| 14 | | 和歌山県御坊市 | 老人ホーム | 給食 | 22 |
| 15 | | 和歌山県橋本市 | 老人ホーム | 給食 | 4 |
| 16 | | 大阪府大阪市 | 病院 | 院内給食 | 5 |
| 17 | | 大阪府大阪市 | 保育園 | 給食 | 7 |
| 18 | 8月 | 北海道千歳市 | 病院 | 院内給食 | 10 |
| 19 | | 富山県 | 私設保育所 | 不明 | 3 |
| 20 | 9月 | 岩手県盛岡市 | 小学校 | 学校給食 | 218 |
| 21 | | 東京都府中市 | 焼肉店 | 焼肉店の食事 | 5 |
| 22 | 10月 | 北海道帯広市 | 幼稚園 | 給食 | 182 |
| 23 | 7月 | 石川県小松市 | 中学校 | 学校給食 | 247 |
| 24 | 8月 | 富山県 | 保育園 | 不明 | 6 |

*(): 死亡者数

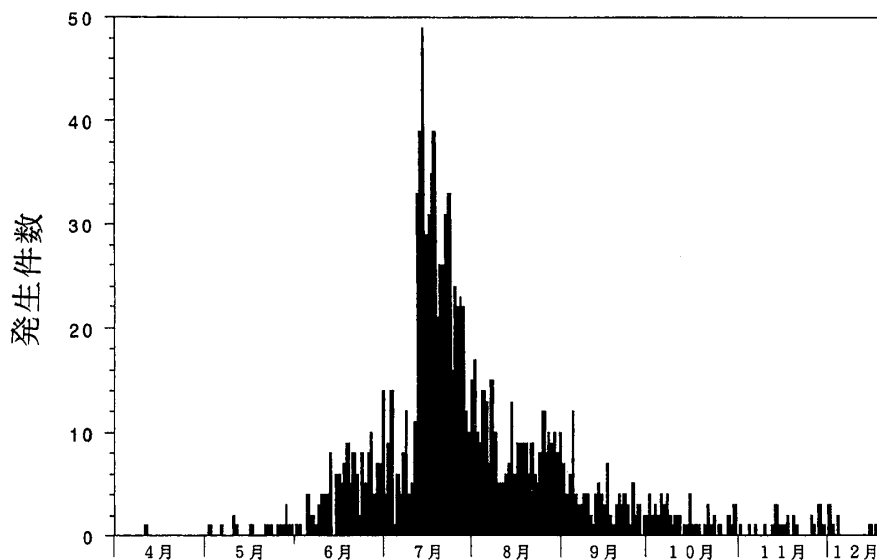


図1 腸管出血性大腸菌 O157感染症発生件数 (1996年)

表5 腸管出血性大腸菌感染症患者発生状況 (1997)

| | 患者数 | | 合計 |
|-----|-----------|------|-------|
| | 有症者数 | 無症者数 | |
| 1月 | 21 | 9 | 30 |
| 2月 | 9 | 1 | 10 |
| 3月 | 112(1)* | 56 | 169 |
| 4月 | 67 | 28 | 95 |
| 5月 | 86 | 41 | 127 |
| 6月 | 318 | 65 | 383 |
| 7月 | 235(2)* | 148 | 385 |
| 8月 | 295 | 115 | 410 |
| 9月 | 222 | 111 | 333 |
| 10月 | 90 | 33 | 123 |
| 11月 | 40 | 9 | 49 |
| 12月 | 37 | 16 | 53 |
| 合計 | 1,532(3)* | 632 | 2,167 |

* () : 死亡者数

ら³⁾はその便性を“all blood and no stool”と記載している。腹痛は血便とともに増強する。腹痛の激しさを、堺市の集団食中毒事例に際して患児が「キューとお腹が下のほうへずうっと絞込まれていく」と表現したと樋上¹⁵⁾が述べている。乳幼児では不機嫌、食欲不振として表現される。

悪心、嘔吐は約半数に認められるが、軽いことが多い。悪寒および38°C以上の発熱があることがある。注意すべきこととしては、上気道感染症状を伴うことがあることである。言い換えれば、

腸管出血性大腸菌感染症の場合には、いわゆる風邪の症状を伴うことである。

血沈値、血清の電解質濃度、肝機能、プロトロンビン時間などには、通常異常は認められない。白血球は増多することが多く、わずかに左方転移が認められることがある。X線透視所見として、重症例では大腸の粘膜下層に著明な浮腫が認められる。

溶血性尿毒症症候群

血便を訴えて数日後に平均6～8%の患者が溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) を続発する。HUSは、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura) の亜型と考えられ、急性腎障害、血小板減少症、細小血管溶血性貧血を主症状とする症候群で、初期症状としては、乏尿、浮腫がみられる。尿検査で蛋白と潜血が陽性で、血小板減少、白血球増多がみられる。LDHが上昇し血清ビリルビン値も上昇する。病状の進行に伴い赤血球数が減少し、ヘモグロビンヘマトクリットが低下し、破碎状赤血球が出現する。血清BUN、クレアチニン、GOT、GPTがいずれも上昇し、また尿中 β_2 ミクログロブリン、N-アセチルグルコサミニデースが高値となる。

腸管出血性大腸菌感染の場合に、HUSが出血性大腸炎に続発する機構は十分にわかっていな

い、Vero 毒素の関与は疑いないものの、その他にエンドトキシン (LPS) が関与しているという報告もある。菌の感染量、Vero 毒素の産生能と種類 (VT2がVT1に比べてHUSにより関与しているという報告がある)、宿主側の抗毒素抗体の存否、宿主の年齢や基礎疾患の有無なども関与していると考えられる。

発症年齢は、小児と老人に多い。図2は、国立小児病院小児医療研究センターが1983年から1995年の間に全国110施設で発症したHUS患者の年齢分布を調べた成績である。圧倒的に低年齢層に多いことが示されている。

脳 症

脳症も出血性大腸炎の続発症として、主としてHUSと同じ頃、またはHUSに先がけて発症する。頭痛、傾眠、不穏、多弁、幻覚などの初発症状の後、数時間から12時間後に痙攣、昏睡に陥る。発症はVero毒素によると考えられているが、その機序はわかっていない。

臨床診断

激しい腹痛を伴う血便がある場合、腸管出血性大腸菌の感染を疑う。通常高熱はなく、便中の白血球数は少ない。しかし、腹痛、下痢、発熱は細菌性腸炎に共通した症状で、わが国で症例数の多いカンピロバクター腸炎、サルモネラ腸炎、腸炎ビブリオ腸炎との臨床的鑑別が必要である。また、症例としては多くはないが、赤痢との鑑別も重要である。集団食中毒事例で、すでに菌が同定されている場合は、臨床診断は比較的容易といえるが、

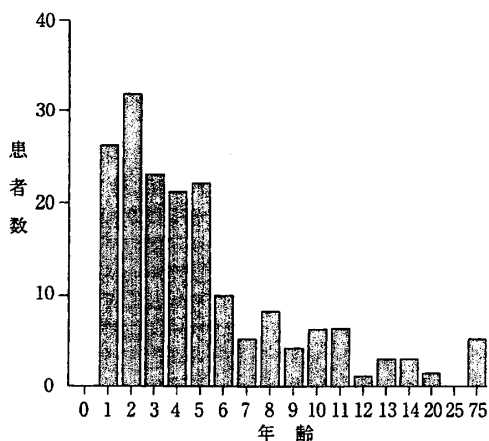


図2 HUS患者の年齢分布

散発例の場合は、前述した症状の特徴を参考にしても、典型例を除けば臨床診断は難しいことが多い。

薬剤関連性腸炎である *Clostridium difficile* による腸炎や合成ペニシリン服用に関連する血便との鑑別も重要である。また乳幼児では腸重積、成年では急性虫垂炎、老年では虚血性大腸炎との鑑別診断も必要である。樋上¹⁵⁾は、右の回盲部に人差し指の半分くらいの虫垂炎でも腸重積でもない軟らかいしこりが触れることが診断の補助になると述べている。

溶血性尿毒症症候群の診断は、前述した症状を参考にし、特に尿蛋白、血小板減少、LDHの上昇は早期診断に役立つ。脳症は、前述の頭痛、傾眠、不穏、多弁、幻覚などが予兆である。

確定診断—菌の同定

腸管出血性大腸菌感染症の診断は、患者下痢便からVero毒素を産生する大腸菌を分離同定することによって確定する。わが国の場合、血清型O157による感染が多いことから、大腸菌O157を検査するキットが多数市販されている。一方、Vero毒素を検査対象とした検査法には、免疫学的方法やPCRなどの遺伝子検査法が開発され、実用化されている。

しかしながら、ほとんどの検査キットや検査法は検査室では利用できるが、患者を診察した医師がベッドサイドで利用できる方法ではない。今日の臨床検査は、医師が検査材料を採取し、臨床検査室に依頼して検査を行うというシステムとなっている。そのため、臨床の現場と検査室との間の材料の運搬に要する時間と、結果の報告に要する時間が、時には検査に要する時間以上にかかることさえある。腸管出血性大腸菌感染症の場合は、先にも述べたようにHUSなどの併発症の発症以前の治療が極めて重要であることを考えると、同定のための時間の節約は必須の条件といえる。そのためには、今後ベッドサイドで簡易に同定できる(例えば仮同定であっても)検査法の開発が急務である。

治 療

出血性大腸炎の治療と併発症である溶血性尿毒

症候群および脳症の治療は、分けて考えねばならない。まず下痢の治療としては、一般的な安静、水分の補給および年齢や症状に応じた消化しやすい食事の摂取の他に、激しい腹痛や血便があって経口摂取がほとんど不可能な場合には輸液を行う。止痢剤は、腸管内容物の腸管内停滞時間を延長し、毒素の吸収を助長する可能性があるため使用しない。腹痛に対する痛み止めとしては、ペンタゾシン（ソセゴン、ペンタジンなど）の皮下注射または筋肉注射を慎重に行うが、その使用回数は極力抑えるようにする。投与の目安はペンタゾシン5～10mg/回とする。スコポラミン系（ブスコパンやスパコリンなどの臭化ブチルスコポラミン）は、腸管運動を抑制し、腸管内で菌の増殖を容易にし、産生される毒素の量を増やし、毒素の腸管内貯留を助長する可能性があるため避ける。

抗生剤の使用については、慎重論がある。その根拠の1つは米国での経験に基づく報告である。すなわち、Ostroffら¹⁶⁾はワシントン州における80例について、抗生剤の投与の効果の詳細に調べた成績を報告している。それによると37例で抗生剤が投与されており、その内訳はエリスロマイシン13例、アンピシリン12例、ST合剤9例、メトロニダゾール3例、ゲンタマイシン2例、テトラサイクリン1例、ネオマイシン1例、セフォタキシム1例であった。投与期間は発症から1～10日（平均4.3日）で、この投与群を非投与群と比較したところ、両群で、病期（投与群7.0±3.1日、非投与群7.0±2.8日）および下痢の期間（投与群5.8±3.0日、非投与群6.2±3.1日）に差はなかった。しかし血便の期間が投与群で平均3.6日であったのに対して、非投与群で2.7日と明らかに投与群が長かった。Ostroffら¹⁶⁾は、この成績はおそらく、より重症の患者に抗生剤が与えられたことが考えられるので、慎重に解釈しないとイケないけれども、抗生剤治療が有効であったことを示唆してはいないと結論している。また、Paviaら¹⁷⁾もST合剤の投与により症状が増悪し、HUSが発症する可能性があることを報告している。

一方竹田¹⁸⁾は、抗生物質の有効性についてのアンケート調査を行い、腸管出血性大腸菌感染症の

場合、3病日以内に抗生物質を投与した群では、HUSの発症率が非投与群や4病日以降に投与した群と比較して有意に低いと報告した。すなわち、1996年1年間に全国で発生した腸管出血性大腸菌感染症について、治療内容と予後の関係性を調べるため、3,908の病院にアンケート票を送付して調べた。送付先は、小児科を標榜する病床数20床以上の医療施設および1996年の5月と7月に大規模な集団例があった岡山と大阪の主要病院である。

表6は、分析対象とした1,271例について、抗生物質の投与を開始した病日別にHUSの発症率を示した成績である。投与開始が1～3病日の群では、4～6病日開始群、7病日以降開始群、非投与群に比して、HUSの発症率が有意に低いことで示されている。しかしながら、各群の母数に顕著な差があるため、統計学的有意差を算出することが難しい。今後、この成績の有意性を確かめる研究が必要である。

感染経路

腸管出血性大腸菌の汚染の大本は畜牛である。表7は1990年に発表されたDoyleの総説¹⁹⁾から引用したが、汚染源は畜牛の糞、畜肉を扱う施設および生乳と明記されている。しかしながら、現在までに報告されているわが国の腸管出血性大腸菌感染症事例では、感染経路が明らかにされた事例は少ない。一方、外国の事例では、多くの場合、感染源が特定されている。1982年の最初の集団事

表6 抗生物質の投与開始日とHUS発症率

| 投与開始日 | 総数 | HUS数(%) |
|-------|-------|------------|
| 合計 | 1,271 | 199(15.66) |
| 1～3 | 823 | 104(12.64) |
| 4～6 | 283 | 53(18.73) |
| 7≤ | 68 | 18(26.47) |
| 非投与 | 92 | 22(23.91) |

表7 下痢原性大腸菌の保菌動物と食品の汚染源

| 種類 | 保菌動物 | 汚染源 |
|----------------|------|------------|
| 腸管病原性大腸菌(EPEC) | ヒト | 食品取扱者、下水 |
| 細胞侵入性大腸菌(EIEC) | ヒト | 〃 |
| 毒素原性大腸菌(ETEC) | ヒト | 〃 |
| 腸管出血性大腸菌(EHEC) | 畜牛 | 牛糞、食肉工場、生乳 |

例も原因食品はハンバーガーで、しかもハンバーガーに使った生肉から腸管出血性大腸菌が分離されているが、その後もアメリカとカナダでは、原因食が畜牛由来の事例が多い。

畜牛が腸管出血性大腸菌の保菌動物であることを示す成績もアメリカでは相次いで報告されている。わが国においても、輸入食肉や畜牛の糞便から、Vero毒素産生性大腸菌が分離された報告が行われており、今後さらに詳細な感染源調査が必要である。

予防法

腸管出血性大腸菌感染症予防法としては、効果的な方法がないのが現状である。基本的には一般の腸管感染症の場合と同じ注意を払うよう心がける。わが国では、衛生環境が整備されたことにより、コレラや赤痢など、かつて猛威をふるった腸管感染症が最近数十年間で激減している。このため、一般に腸管感染症に対して十分な注意が払われなくなっている。しかしながら、すべての腸管感染症が減少しているのではなく、例えば過去20～30年間、わが国の細菌性食中毒は、集団発生数も患者数も減少していない。医師も、衛生行政に携わる人も、一般の人も、すべての人が、“たかが下痢”という意識をなくすことが、重症の腸管出血性大腸菌感染症の発生を予防するもっとも重要なことといえる。

文 献

- 1) Takeda Y, Kurazono H, Yamasaki S: Vero toxins (Shiga-like toxins) produced by enterohemorrhagic *Escherichia coli* (Verocytotoxin-producing *E. coli*). *Microbiol Immunol* 37: 591-599, 1993
- 2) Calderwood SB, Acheson DWK, Keusch GT et al: Proposed new nomenclature for SLT (VT) family. *ASM News* 62: 118-119, 1996
- 3) 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
- 4) 伊藤 武, 甲斐明美, 斉藤香彦ほか: Cytotoxinを産生する *Escherichia coli* O145:H-による集団食中毒の細菌学的・疫学的検討。東京衛研年報 36(別冊): 16-22, 1985
- 5) 高山有道, 松山修平: Verotoxin 産生大腸菌 O111:K58:H-による出血性大腸炎および溶血性尿毒症症候群。愛媛病会誌 24: 1-13, 1988
- 6) 田中 博, 大瀬戸光明, 山下育孝ほか: Vero毒素産生性大腸菌 O111:H-による集団下痢症の細菌学的研究。感染症誌 63: 1187-1194, 1989
- 7) 城 宏輔: 埼玉県某幼稚園で流行した *E. coli* O157:H7による出血性大腸炎。臨と微生物 18: 457-465, 1991
- 8) Johnson WM, Lior H, Bezanson GS: Cytotoxic *Escherichia coli* O157:H7 associated with hemorrhagic colitis in Canada. *Lancet* i: 76, 1983
- 9) Pai CH, Gordon R, Sims HV et al: Sporadic cases of hemorrhagic colitis associated with *Escherichia coli* O157:H7. *Ann Intern Med* 101: 738-742, 1984.
- 10) 小林一寛, 原田七寛, 中務光人ほか: *Escherichia coli* O157:H7による出血性大腸炎の“さかのぼり”調査。感染症誌 59: 1056-1060, 1985
- 11) 佐久一枝, 彦根恵子, 柏真智子: 下痢患者よりの *Escherichia coli* O157:H7 および O157:H-の分離。感染症誌 60: 640, 1986
- 12) Yutsudo T, Nakabayashi N, Hirayama T et al: Purification and some properties of a Vero toxin from *Escherichia coli* O157:H7 that is immunologically unrelated to Shiga toxin. *Microb Pathog* 3: 21-30, 1987
- 13) 甲斐明美, 尾畑浩魅, 伊藤武司ほか: わが国における Vero毒素産生性大腸菌の分離状況。臨と微生物 23: 827-834, 1996
- 14) 竹田美文, 村田三紗子, 本田雅敬: 腸管出血性大腸菌 (Vero毒素産生性大腸菌) による出血性大腸炎と溶血性尿毒症症候群の臨床。日医師会誌 107: 1689-1694, 1992
- 15) 小池麒一郎, 市場洋三, 大北 昭ほか: 病原性大腸菌 O-157感染症にどう対応するか。日医師会誌 116: 711-729, 1996
- 16) Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH: Infections with *Escherichia coli* O157:H7 in Washington State. *JAMA* 262: 355-359, 1989
- 17) Pavia AT, Nichols CR, Green DP et al: Hemolytic uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections in institutions for mentally retarded persons: Clinical and epidemiological observations. *J Pediatr* 116: 544-551, 1990
- 18) 竹田多恵: 全国アンケートに基づく腸管出血性大腸菌感染症の疫学的分析—特に抗生物質の有効性について。食衛研 48(3): 71-76, 1998
- 19) Doyle MP: Pathogenic *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, and *Vibrio parahaemolyticus*. *Lancet* 336: 1111-1115, 1990