



2021年7月12日放送

「腸管出血性大腸菌感染症」

大阪労災病院 小児科部長 川村 尚久

はじめに

消化管は小児においては特に感染の機会の多い臓器です。消化管の感染症は病原微生物の違いから細菌のほかウイルス・原虫・寄生虫が含まれます。保育園・幼稚園・学校等で集団生活を送る小児は食中毒に罹患する機会も多いため頻度が高いです。小児と高齢者がハイリスク群である致死性細菌感染症である腸管出血性大腸菌感染症について述べたいと思います。

病原性大腸菌

ヒトの下痢の原因となる大腸菌のなかで腸管感染を起こすものを、下痢病原性大腸菌または病原性大腸菌と呼びます。その症状と関与する病原因子から、
腸管病原性大腸菌(enteropathogenic *E. coli* :EPEC)
腸管毒素原性大腸菌(enterotoxogenic *E. coli* :ETEC)
腸管細胞侵入性大腸菌(enteroinvasive *E. coli* :EIEC)
腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC)
腸管凝集性大腸菌(enteroaggregative *E. coli* :EAggEC)の5群に分類されています。

各大腸菌は菌体(O)抗原と線毛(H)抗原の組み合わせによっても分類され、大腸菌0157:H7をはじめとするEHEC感染は、出血性大腸炎(hemorrhagic colitis :HC)や、HC患者の数%に致死性重症合併症である溶血性尿毒症症候群(HUS)や脳症の原因となります。本菌の最大の特徴はベロ毒素(Verotoxin: VT)を産生することで、この毒素は赤痢菌の産生する志賀毒素(Shigatoxin)と構造上の相同性があり、ベロ毒素産生性大腸菌(Verotoxin-producing *E. coli*: VTEC)または志賀毒素産生性大腸菌(Shigatoxin-producing *E. coli*: STEC)と呼ばれています。ベロ毒素は、培養細胞の一種であるベロ細胞に対して致死的に作用することから、この名前が付けられています。

海外では多く STEC と呼ばれています。EHEC がヒトに腸炎を発症させる菌数はわずか 50 個程度と考えられており、二次感染が起きやすいのも少数の菌で感染が成立するためです。また、この菌は強い酸抵抗性を示し、胃酸の中でも生残します。

EHEC の確定診断は、糞便からの病原体分離とベロ毒素の検出によってなされます。それには、便培養による菌の分離、および生化学的同定、血清型別、ベロ毒素試験等を行うことが必要となります。現在 STEC とされている血清型(O 抗原)は数十種類にもおよび、欧米や本邦で最も多く分離されている STEC の主な血清型は O157:H7 が 80%以上を占めています。その他わが国では O26:H11, O26:H-, O111:H-, O118:H2, O157:H-, O103:H2, O119:H19, O128:H2 も検出されています。よく TV 報道や学会演題でも「O」と「157」の間にハイフンを入れて「O-157」と表記されている事を見かけますが、細菌学的には血清型「O」の後のハイフンは不要で間違った表記です。分離同定されます O26、O111、O128 など腸管出血性大腸菌の血清型として報告のある抗血清を用います。便を検体として細菌検査室で分離同定後、分離大腸菌株すべてについて毒素産生試験を行うことが望ましいです。腸管出血性大腸菌の毒素産生性試験に関しては、免疫学的検査(酵素抗体法等)及び PCR 法を用いた遺伝子検査があります。VT や血清 LPS 抗体のイムノクロマト法や PCR 法を用いての迅速診断、多数の病原菌種を同時に診断する腸内細菌マルチプレックス PCR 機器も普及してきています。

疫学

EHEC は 1982 年米国で発生したハンバーガーを原因とする HC 集団発生事例において、下痢の原因菌としてはじめて分離されました。わが国でも 1984 年の報告以来国内に定着、その後散発・集団感染例が急速に増加し、1990 年埼玉県浦和市(現さいたま市)の幼稚園における井戸水を原因としたとされる O157 集団発生事件で、園児 2 名が死亡して注目されました。その後、1996 年に入って爆発的な患者数の増加をみました。1996 年 5 月岡山県で始まった集団発生から、7 月には私の在職している大阪労災病院のある堺市での患者総数約一万名にもおよぶ堺市学童集団食中毒事件へと進展していきました。その主な原因は学校給食あるいは仕出し弁当でした。1997 年以降集団事例の報告数は減ったものの、散発事例における患者数はほぼ横ばい状態で減ることはなく、届け出があった例だけでも年間三千人以上の患者が発生し続けています。また、現在の複雑な流通事情を反映して、同一汚染食品が広範囲に流通した結果、一見散発事例と思われる同時多発的な集団事例(diffuse outbreak)が発生しています。2006 年米国での法蓮草による集団感染や 2009 年国内各地でのステーキチェーン店の感染事例、記憶に新しいものでは、東北震災直後の 2011 年 4 月富山県内の焼肉チェーン店で発生した腸管出血性大腸菌 O111 による集団発生事例で、同店舗でユッケを喫食した富山県、福井県、石川県、神奈川県 4 県に 169 名の感染者と 32 名の HUS(溶血性尿毒症症候群)患者と 5 名の死亡例が出ています。この事例を契機に厚生労働省はユッケを中心とした牛生肉、

牛レバーの喫食が禁止しました。しかし、2012年札幌市で白菜浅漬けによるO157感染、2014年静岡県での胡瓜浅漬け感染事例等、毎年のように集団感染事例が起こっており、この感染症の重要性は変わりません。一方、本症では家族内発生と二次感染が多いことも特徴です。発生時期は、夏季に多いですが一年を通して発生がみられています。

臨床症状

腸管出血性大腸菌感染症は、O157をはじめとするベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌で汚染された食物などを経口摂取することによっておこる腸管感染が主体です。また、ヒトからヒトへの二次感染も問題となります。その症状は、無症候性からウイルス性胃腸炎と鑑別が難しい軽度の下痢、激しい腹痛、頻回の水様便、さらに、著しい血便とともに重篤な合併症を起し死に至るものまで、様々です。多くの場合、2～5日の潜伏期において、激しい腹痛をとまなう頻回の水様便の後に、血便となります。発熱は軽度で、多くは37℃台です。血便の初期には血液の混入は少量ですが次第に増加し、典型例では便成分の少ない血液そのものというまさしく出血性腸炎といった状態になります。有症者の6～7%において、下痢などの初発症状発現の数日から2週間以内に、溶血性尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome, HUS）、または脳症などの重症な合併症が発症します。HUSや脳症を発症した患者の致死率は1～5%とされています。

腸管出血性大腸菌(EHEC)の治療

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症の治療として抗菌薬の投与については議論があり、現在、抗菌薬の使用と溶血性尿毒症症候群(HUS)の発症に関しては一定の結論はありません。欧米ではO157感染症への抗菌剤の投与は下痢症状の経過を緩和することもHUS発症を予防することも共にできないと考えられています。さらには、抗菌剤の投与がHUSの発症を増加させるとの指摘や、試験管内の実験結果から抗菌剤が菌体を破壊することによって培養液中にShiga toxinが増加するとの報告もあります。この理論については臨床結果との関係は明確ではありません。本邦では1996年のOutbreak以前より、抗菌剤投与により大腸菌の増殖を阻止し、HUSなどの重篤な合併症の発症を低下させることを期待するとして、下痢症初期にfosfomycinなどの抗菌剤が投与されています。最近行われたメタ解析や後ろ向き調査では、抗菌剤の使用は少なくともHUSの発症を増加させることはないと報告しています。現在、米国消化器学会(ACG)は、STECに対する抗菌剤の使用に関しては推奨されていませんが、米国感染症学会(IDSA)は慎重に考慮すべきとし、日本のfosfomycinの報告にふれその可能性について言及しています。また、患者の家族等の保菌者に対しては、小児の集団生活の中で感染拡大予防を目的として抗菌薬投与を考慮することが推奨されています。

止痢薬はHUS発症の危険因子であるため、小児のEHEC感染患者に投与しないとされています。

感染症法における取り扱い

1999年からは腸管出血性大腸菌感染症は3類感染症に分類され、診断した医師は直ちに最寄りの保健所に届け出る必要があります。報告のための基準は以下の通りです。

○診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下の方法によって病原体診断がなされたもの。（材料）患者便等 ・病原体の検出 腸管出血性大腸菌を分離・同定し、かつ、分離された菌のベロ毒素産生性試験陽性またはベロ毒素遺伝子の確認（PCR法など）もしくは便中のベロ毒素の検出と規定されています。

学校保健法での取り扱い

腸管出血性大腸菌感染症は第三種の伝染病に指定されており、有症状者の場合には、医師によって伝染のおそれがないと認められるまで出席停止となっています。無症状病原体保有者の場合には出席停止の必要はなく、手洗いの励行等の一般的な予防方法の励行で二次感染は防止できるとされています。

EHEC 感染症患者に対する感染予防対策

EHECによる急性下痢症の入院患者には、感染に対する通常の標準予防策に加え、便培養陰性が連続して2回確認されるまで、接触感染予防策が推奨されています。一般生活での予防対策としては、汚染食品からの感染が主体であることに留意して、食品を十分加熱したり、調理後の食品はなるべく食べきる等の注意が大切です。とくに小児、高齢者及び抵抗力が弱いハイリスク・グループに対しては、重症事例の発生を防止する観点から、生肉又は加熱不十分な食肉を食べさせないように、医療関係者や公衆衛生関係者から販売者、消費者等への注意喚起が必要です。

ヒトからヒトへの二次感染に対しては、糞口感染であることから、手洗いの徹底等により予防することが可能です。