



2016年5月11日放送

## 「腸管出血性大腸菌感染症と溶血性尿毒症症候群」

近畿大学堺病院 小児科教授  
森口 直彦

### はじめに

腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC) は1982年に米国でハンバーガーによる集団食中毒の原因菌として初めて報告されました。それ以降、欧米では牛肉、ソーセージなどを原因とした集団発生が多数報告されています。わが国でも1996年に堺市でO157:H7による患者数9500人という最大規模の集団感染が発生し、社会的にも大きな問題となりましたが、以後も小規模な集団発生がみられています。EHEC感染症は溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) を合併すれば死に至ることもある重篤な感染症であり、現在、感染症法の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ことになっています。今回、この感染症の病態と臨床経過、診断、治療について解説します。

### 腸管出血性大腸菌の定義

大腸菌はグラム陰性桿菌で鞭毛を持ち、腸管内では常在細菌叢を構成して宿主の消化・吸収、ビタミン合成、病原性微生物の侵入防御に働いています。大腸菌の多くは病原性を持たないですが、一部の大腸菌は特有の病原因子を保有しており、これらの大腸菌が経口的に摂取されると下痢を主徴とする消化管感染症を引き起こすことがあります。このような大腸菌は下痢原性大腸菌と呼ばれています。これらの大腸菌は、現在、病

表1 下痢原性大腸菌の分類

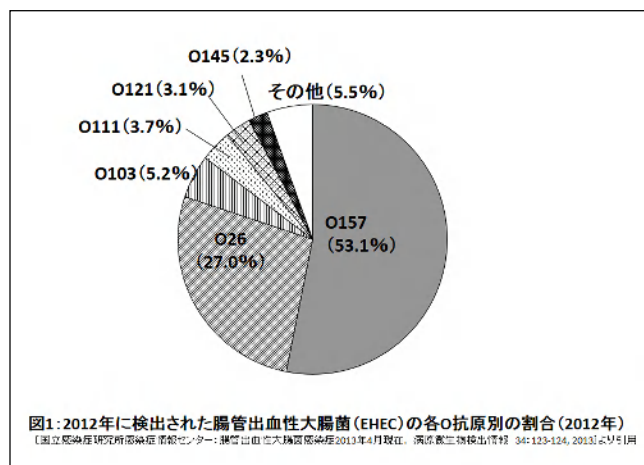
分類	主な病原因子
腸管出血性大腸菌 (EHEC) <i>enterohemorrhagic E. coli</i>	志賀毒素 (Stx1, Stx2) の産生 A/E(attaching and effacing)病変
腸管病原性大腸菌 (EPEC) <i>enteropathogenic E. coli</i>	線毛BFPを介した腸管粘膜への付着 Intimin 関与によるA/E(attaching and effacing)病変
腸管毒素原性大腸菌 <i>enterotoxigenic E. coli</i> (ETTEC)	易熱性、耐熱性トキシンの産生
腸管侵入性大腸菌 <i>enteroinvasive E. coli</i> (EIEC)	粘膜上皮細胞への侵入
腸管凝集接着性大腸菌 <i>enteroaggregative E. coli</i> (EAEC)	小腸粘膜への凝集性付着線毛(AAF)による接着 EAEC heat-stable toxin(EAST)の産生

原性機構の違いから、腸管出血性大腸菌（EHEC）、腸管病原性大腸菌、腸管毒素原性大腸菌、腸管侵入性大腸菌、腸管凝集接着性大腸菌の5種類に分類されています<sup>1)</sup>（表1）。このうちEHECは志賀毒素（Shiga toxin: Stx）を産生し、出血性大腸炎を起こす大腸菌と定義されます。

### 腸管出血性大腸菌感染症の疫学

わが国では毎年3000～4000人の感染者の報告があり、発生パターンでは夏季に流行のピークを繰り返しています。2011年には富山県を中心に牛の生肉「ユッケ」を原因としたO111およびO157による集団食中毒が発生して181名が感染、5名が死亡し、さらに、2012年には北海道を中心に浅漬けによるO157の集団発生が報告され、169名が感染し、8名が亡くなりました。世界的には2011年にヨーロッパでO104:H4抗原型によるEHEC感染症と合併症のHUS患者が多発し、国際的な問題になりました<sup>2)</sup>。

EHECのO抗原型では、日本では従来O157が全体の70%前後を占めていましたが、2011年頃から減少し、2012年には50%台になりました。代わりにO26、O103、O111などの非O157 EHECの割合が増加しています<sup>3)</sup>（図1）。



感染形式は経口感染で、家畜、特に牛はEHECの保菌率が高く、食肉の加工過程におけるEHEC汚染や、保菌動物の糞便に汚染された野菜や水が感染源となります。生肉や加熱の不十分な牛肉は最も注意が必要であり、摂取すべきではありません。EHECは100個以下の少量の菌の摂取でも感染が成立するため、患児の糞便処理によるヒトからヒトへの水平感染も重要です。

### 腸管出血性大腸菌感染症の病態

EHECは経口摂取された後に大腸上皮に定着し、志賀毒素（Stx）を産生することによって病態が出現します（図2）。

#### a) 腸管上皮への接着

EHECは消化管（主に大腸）粘膜に到達すると、線毛などによる初期定着の後に、Translocated intimin

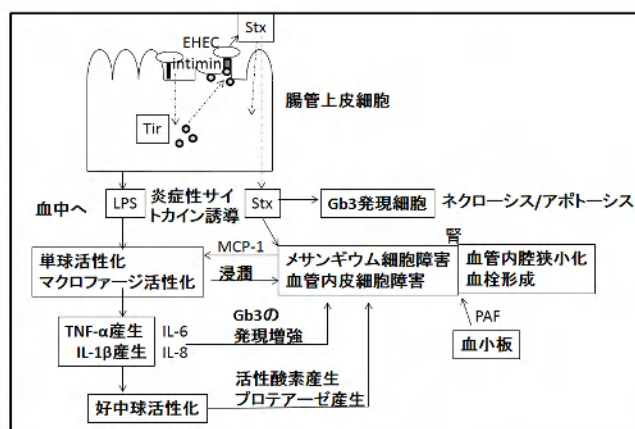


図2: 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染の発症病態

receptor(Tir)の細胞内注入、intiminの関与による強固な付着と、腸上皮の微絨毛の退縮と細胞変性(attaching and effacing)病変を形成します。これは、腸管病原性大腸菌でも認められる機序で、その結果、腸炎の初期に水様性下痢を引き起こすと考えられています<sup>4),5)</sup>。これまで報告されていたEHECはいずれもこのような付着機能を有していました。しかし、2011年にドイツを中心として欧州で発生したEHEC O104:H4にはintimin遺伝子はなく、前述の腸管凝集接着性大腸菌の付着遺伝子を保有しており、腸管凝集接着性大腸菌がファージを介して志賀毒素を獲得した新たなタイプのEHECと考えられました<sup>6)</sup>。

#### b) 志賀毒素(Stx)

StxにはStx1またはStx2の2種類があり、EHECの多くは両毒素産生株ですが、いずれか一方の産生株もあります。Stx単独産生株の場合は、Stx2の方がStx1よりもHUSの合併率が高いと言われています。Stxは、Gb3(globotriaosyl ceramide 3)受容体に結合して細胞内に取り込まれますが、Gb3受容体は、大腸上皮細胞、腎血管内皮細胞、尿管細胞、脳血管内皮細胞などに多く分布しています。

EHECの産生したStxは腸管内皮細胞を傷害して出血性腸炎を起こし、腸管壁の浮腫、出血、粘膜の脱落がみられ、その結果、Stxや大腸菌のリポポリサッカライドが消化管粘膜から血液中に取り込まれます。Stxは好中球、赤血球などと結合して腎、脳などのGb3に富んだ臓器に運ばれ、組織障害を引き起こし、同様に活性化された血小板とともに微小血栓を生じて細血管障害性溶血性貧血と血小板減少が出現します。さらに、糸球体毛細血管の微小血栓、糸球体内皮細胞障害、尿管上皮細胞障害から腎障害をきたすと考えられています<sup>1),4)</sup>。

#### 臨床症状(図3)

EHECが経口で消化管内に入ったのち、3～7日の潜伏期を経て頻回の水様性下痢、腹痛で発症します。引き続いて血便を伴うようになり、時には便成分が少なく、血液そのものような鮮血便になります。一部の患者では病初期に発熱を伴います。これらの腸炎の症状は、通常1～2週間で軽快しますが、EHEC感染者の2～20%で下痢発症4～10日後にHUSや脳症を合併することになります<sup>1),7)</sup>。

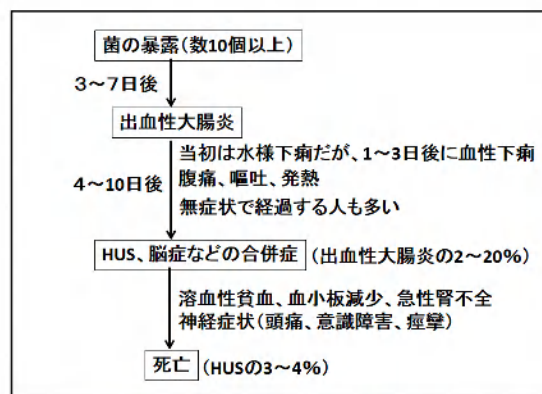


図3: 腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症の臨床経過

#### 腸管出血性大腸菌感染症の診断

糞便からのEHECの分離にはソルビトールを含む寒天培地などを用います。培養された大腸菌について抗血清でO抗原を特定し、分離された大腸菌の志賀毒素の産生性をラテック

凝集反応やイムノクロマト法、酵素免疫法などで確認するか、PCR 法による志賀毒素産生遺伝子の検出を行い、EHEC 感染症の確定診断を行います。また、HUS を発症した患者の場合に限っては、便から志賀毒素を検出した場合か、血清から O 抗原凝集抗体または抗志賀毒素抗体を検出した場合に EHEC 感染症と診断して良いとされています<sup>8)</sup> (表 2)。

表2:腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症の診断

<p>症状や所見から腸管出血性大腸菌感染症が疑われる患者で、かつ以下の検査項目(1, 2, 3 のいずれか)を満たすものを腸管出血性大腸菌感染症と診断する。</p> <p>1. 便から大腸菌を分離・同定し、かつ分離した菌の志賀毒素産生能を次のa, b いずれかで確認した場合</p> <p>a. 毒素産生の確認</p> <p>b. PCR 法等による志賀毒素産生遺伝子の検出</p> <p>2. HUS を発症した例に限り便から志賀毒素を検出した場合</p> <p>3. HUS を発症した例に限り血清からO抗原凝集抗体または抗志賀毒素抗体を検出した場合</p>
---

### 腸管出血性大腸菌感染症の治療(表 3)

治療の基本は、脱水に対する対処と HUS のモニタリングです。輸液療法については HUS の続発する可能性を考慮し、過剰輸液、溢水にならないように注意します。止痢剤などの腸管蠕動運動を抑制する薬剤は、HUS の合併の頻度を増加させるため禁忌です。

表3:腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症の治療

<p>①抗菌薬 腸管出血性大腸菌(EHEC)感染に対する抗菌薬の使用と溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome : HUS)の発症に関しては一定の結論はない。</p> <p>②患者の家族等の保菌者に対しては、感染拡大予防を目的として抗菌薬投与を考慮する。</p> <p>③止痢薬 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。</p>
---

EHEC 感染症への抗菌薬投与については議論が多く、欧米では HUS の発症を予防できないなど否定的な意見が多いです<sup>7)</sup>。一方、わが国では、早期の除菌による HUS への進展の阻止を期待して、EHEC 感染発症 2 日以内の早期の抗菌薬投与が行われており<sup>9)</sup>、小児では一般にホスホマイシンの経口投与が用いられ、使用期間は 3~5 日とされています。βラクタム薬や ST 合剤の投与については HUS を増悪させるという報告があり、使用されません。HUS 合併初期に HUS を疑わせる症状として、乏尿、浮腫、出血斑、頭痛、傾眠などがあり、また、検査データでは、尿検査で尿蛋白、尿潜血陽性、血液検査で血小板減少、LDH 上昇などに引き続き、破碎赤血球の出現に伴う Hb の低下、BUN、血清クレアチニンの上昇が起こることが多いと言われています。EHEC 感染症患者ではこれらの臨床徴候や検査マーカーに注意して経過を観察します。

### 溶血性尿毒症症候群 (HUS)

EHEC 感染症の 2~20% で HUS を合併します。HUS は、乳幼児と高齢者で合併頻度が高いと

表4:溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断

腸管出血性大腸菌(EHEC)による溶血性尿毒症症候群は志賀毒素によって惹起される血栓性微小血管障害で、臨床的には以下の3主徴をもって診断する。

A. 3主徴

1. 溶血性貧血(破碎状赤血球を伴う貧血でHb 10 g/dL未満)
2. 血小板減少(血小板数15万/ $\mu$ L未満)
3. 急性腎傷害(血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の1.5倍以上)

B. 随伴症状

1. 中枢神経:意識障害, 痙攣, 頭痛, 出血性梗塞等
2. 消化管:下痢, 血便, 腹痛, 重症では腸管穿孔, 腸狭窄, 腸重積等
3. 心臓:心筋傷害による心不全
4. 脾臓:脾炎
5. DIC

言われています。Hb 10g/dl 未満の溶血性貧血、15 万/ $\mu$ l 未満の血小板減少、急性腎不全を3主徴とし、腎外症状として脾機能障害、肝機能障害、中枢神経症状を認めることがあります<sup>8)</sup>(表4)。

HUS 合併症の予防法は確立しておらず、抗菌薬の発症早期の投与についても、前述したように海外では否定的な報告が多いです。治療の主体は体液量を適切に管理して腎血流量を保つことです。HUS 発症前の EHEC 感染症早期から等張性輸液を行うことについては、HUS の腎障害の予防につながる可能性のあることが複数の報告で指摘されています<sup>8)</sup>。一方で、乏尿期に過剰な輸液を行うと高血圧、肺水腫の危険があるため、輸液中は血圧、尿量、血清電解質測定など慎重なモニターが必要です。輸液、利尿剤で管理できない溢水、高血圧、電解質異常に対しては速やかに透析を導入することが望ましいです。

## 予 後

EHEC 感染症で、消化管症状のみの患者の多くは予後良好ですが、HUS を合併した場合の死亡率は2~6%で、生存例についても20~40%で慢性腎後遺症を残すと言われています。死亡例は脳症などの中枢神経障害をきたした場合に多く、また、HUS の時期に無尿が1週以上の長期に至る場合には腎後遺症の頻度が増加すると言われています。

## おわりに

EHEC感染症は重篤な合併症や死に至る可能性のある疾患ですが、現在でも特異的治療法はなく、支持療法が主体です。その点ではEHEC感染を予防することが重要であり、家畜の肉などはEHECに汚染されている可能性が高く、不十分な加熱では感染のリスクがあることを繰り返し注意喚起すべきと思われます。今後、EHEC感染症と続発するHUSの病態の研究が進み、有効な治療法が確立されることを期待します。

## 文献

- 1) Kaplan SL, Keusch GT: Diarrhea and Dysentery-Causing *Escherichia coli*. In : Textbook of Pediatric Infectious Disease (ed by Feigin RD, et al ), 5<sup>th</sup> ed, Saunders, Philadelphia, 1431-1449, 2004
- 2) Frank C, Werber D, Cramer JP: Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing **Escherichia coli** O104:H4 Outbreak in Germany. *N Engl J Med* 365:1771-1780, 2011
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター: 腸管出血性大腸菌感染症 2013 年 4 月現在. 病原微生物検出情報 34 : 123-124, 2013
- 4) 山本達男: 小児腸管出血性大腸菌感染症とその発症メカニズム 新潟医学界雑誌 120 : 485-493, 2006
- 5) Wong AR, Pearson JS, Bright MD, et al : Enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: even more subversive elements. *Mol Microbiol* 80:1420-1438, 2011
- 6) Rasko DA, Webster DR, Jason WS, et al : Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic uremic syndrome in Germany. *N Engl J Med* 365:709-717, 2011
- 7) Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL : Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 365:1073-1086, 2005
- 8) 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班: 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. [http:// www.jspn.jp/file/pdf/20140618\\_guideline.pdf](http://www.jspn.jp/file/pdf/20140618_guideline.pdf)
- 9) Ikeda K, [Ida O](#), Kimoto K, et al : Effect of fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* 52:357-62, 1999