

O157の流行の実態とその対応

渡 邊 治 雄

1. 新興・再興感染症

1970年代は、抗菌薬やワクチンの投与により感染症は撲滅できたというイメージに支配されていた。しかし、これはある意味では幻想であったことが明らかになってきている。事実、いろいろな細菌感染症が新興・再興感染症として近年話題になってきている。日本全体がそのことを実感したのが昨年の腸管出血性大腸菌 (EHEC) O157の大流行であった。細菌感染症の大きな流行はもうなくなったと頭から信じていた人々にとってこれはまさに晴天の霹靂であっただろうし、またある意味では一つの警鐘ともなったと言っても過言ではないであろう。

WHOをはじめ、アメリカ科学アカデミー等ではこれから21世紀にかけて感染症に対し警戒を強めなければならないというキャンペーンを展開している。また、日米医学協力会議でもこうした話題を率先して取り上げて日本及びアジアでシンポジウムを開催し、注意を促している。政治、行政のレベルでもとりあげられ、日米サミットの議題に上げられているというのが現状である。

この10年間ぐらいを見回しても、新しく発見された細菌がいくつもある。たとえば1976年7月、米国フィラデルフィアのあるホテルで重症肺炎 (レジオネラ症) の集団発生があり、221人の患者が出て、そのうち29人が死亡した。このホテルではたまたま米国在郷軍人会のペンシルバニア支部総会が開かれていて、患者の3分の2がこの在郷軍人会会員とその家族であったことから、このレジオネラ症は“在郷軍人病”と呼ばれた。その後の米国疾病管理予防センター (以下 CDC) による詳細な調査の結果、この病気の原因菌はレジオネラ・ニューモフィラというグラム陰性桿菌であることがはじめて明らかにされた。現在、ヨーロッパなどでは旅行業者が、レジオネラで汚染されているホテルであることを知りながら斡旋した場合、その業者は罰せられるというほど重要な疾患になっている。日本では最近、慶応大学病院の小児科でレジオネラの院内感染が起き、乳幼児が死亡したことあるいは24時間風呂のレジオネラによる汚染等が報道されて話題になっている。

次に1980年頃、アメリカで黄色ブドウ球菌による毒素ショック症候群が多発し、多くの死者が出た。これは女性が生理時に用いるタンポンが黄色ブドウ球菌に汚染されていたために、この菌が産生する毒素によってショック症状

を起こしたということから“タンポン症候群”とも呼ばれ話題になったが、原因が明らかにされた後はタンポン使用による症例は激減した。

そして1982年には腸管出血性大腸菌 O157による集団感染事例がアメリカのオレゴン州とミシガン州で発生した。両事例ともM社のファーストフード・チェーンのハンバーガーが原因食品であり、患者の糞便やハンバーガーから当時としては稀な血清型であった O157:H7が分離された。アメリカではその後もハンバーガーその他を原因食品とする O157:H7感染症の流行が続発している。

同じ1982年にはライム病がアメリカ・コネチカット州ライム市などで発生した。これは皮膚の紅斑や関節炎を起こす病気で日本にも存在し、現在国立感染症研究所でサーベイを進めている。翌83年にはヘリコバクター・ピロリが発見された。この細菌は発見当初は大したことはないと考えられていたが、現在では胃潰瘍の引き金になることが定説になりつつあるし、また胃がんとの関連も強く疑われている。1992年には従来の O1という血清型に変わって O139という新しい血清型のビブリオコレラの流行がインドやバングラデシュで始まった。同じ年バルトネラ菌によるネコ引っ掻き病が発生した。

再興感染症の一つとしては、成人を中心として致死率30-50%である劇症型A群レンサ球菌感染症 (TSLs; “人喰いバクテリア”) の出現が話題となったことは記憶に新しい。また、MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) や VRE (バンコマイシン耐性腸球菌) のような院内感染の原因菌としての薬剤耐性の問題がクローズアップされてきている。このように細菌を見ただけでも従来なかったようなものが新しく見つかってきている (もちろんその背景には、分離技術などの進歩によって網にかかるようになったという側面もあるが)。

2. 細菌感染の変化の要因

細菌感染症の変遷を考える場合にいくつかの要因が考えられる。第一に社会的要因が挙げられるが、中でも食形態の変化との関連が特筆すべきものであろう。戦後から現代までの食中毒をみると、件数は減っているが患者数は余り変化がない、つまり1件あたりの患者数が増え大規模化してきているといわれる。そのよい例が学校給食という特殊な食形態を媒介として起きた今回の O157感染症の大流行があげられる。堺市で起きた流行時に、1件あたりの患者数が5,000人を越えるという大規模事件になった理由もこ

(国立感染症研究所細菌部)

こにある。第二には、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）に代表されるような医療面、特に薬剤の使用との関連で新しい細菌（薬剤耐性能を獲得した細菌）が選択されるという側面も見逃せない。もう一つ重要なのは、細菌と宿主（とくに免疫能力）との相互関係が新しい性質を持った細菌を引きだすという可能性がある。そのよい例が、宿主の抗体により菌の抗原性の変化が選択されることである。

3. 日本における O157 流行

1996年度における EHEC O157 の流行は、5月28日に岡山県邑久小学校で468名の集団食中毒が起きたのを皮切りに広島、福岡、愛媛、岐阜などで立て続けに集団事例が発生した。そして7月に入ると大阪府堺市で一時に5,000名以上という大量の患者が出て、ほぼ同時に大阪府羽曳野市、京都、群馬などでも集団事例が報告された。10名以上の有症者がでた集団事例としては現在までのところ22件近くが報告されており、その他に散発事例も相当な数が上がっている。その有症患者総数は1996年度で9,451名、入院者1,808名、死者12名にも達して、日本全国の都道府県で患者が報告されている。このように1996年は O157 : H7 の感染症が全国的に広がってしまったわけだが、その要因は一体何であったのか、原因細菌が O157 : H7 だとしても、それは単一のクローンのみが広がったのか、あるいは O157 : H7 にはいくつかのタイプが存在するのだろうか。

この疑問に答えるには、DNA の多型性を利用した解析方法が有用である。DNA 多型を調べる方法としては1つには制限酵素断片長多型 (RFLP) 解析があり、そのマーカーとしてリボゾーム RNA の切断片のバラつきをみるリボタイピング、挿入配列 (IS) の断片長の切断片を調べる IS タイピングがある。また、DNA を制限酵素で切断後生じる断片のパターンを電気泳動をすることにより検出するパルスフィールド電気泳動法 (PFGE)、ランダムプライマーを用いてそのプライマーに相同性を持つ DNA 領域が染色体上にどれだけあるかを調べる RAPD-PCR 法、遺伝子上の変異を検出する方法として SSCP 法などさまざまな方法がある。われわれは今回、制限酵素 *Xba*I を用いた *Xba*I-PFGE (パルスフィールドゲル電気泳動法) と RAPD-PCR の2つの方法によって1996年に流行した O157 : H7 の DNA 解析を行った。用いた試料は主に患者由来の O157 : H7、約1,700株である。

その結果、1996年のアウトブレイクは大きく6つの DNA パターンに分かれた。グループ I は5-7月にかけて岡山県をはじめ広島、岐阜、愛知、福岡、大阪 (河内長野市) で発生した集団事例で認められたものである。グループ II は堺市をはじめ大阪羽曳野市、京都市などで7月13日前後にみられた集団事例、グループ III は帯広における集団事例、グループ IV は群馬における事例、グループ V は神奈川のレバー刺し事例から得られた株、グループ VI は小樽での事例である。散発事例を見ると、集発事例と同じパターンのものも見られたが、その範疇には入らないものが多数

あり、細かく分けると全体で約200種類以上のパターンにもなる。試みに過去の流行からえられた株を調べてみたところ、1991年頃からの株の中にはグループ II-V に属するものがかなり出てくる。1990年の浦和市の事件の起因菌もグループ II に属するが、1996年の堺市の株とは少しパターンが異なっている。ただし過去の株からはグループ I に属するものはいまのところ認められていない。

以上のことから、グループ I の起源は不明としても、少なくともグループ II 以下のものは過去から広範囲に存在していたこと、さらに、すでに日本各地 (ほぼ全国的に) が DNA パターンの異なる多くの O157 : H7 に汚染されていることが明らかになった。それが1996年に入って何故このように多くのアウトブレイクを急に起こしたのかはナゾであるが、単一のルートですべてを説明するのは不可能で、恐らく汚染の閾値が高まり、各食材へ入り込むチャンスが大きくなっていったことが一因であろう。又、200種以上の遺伝型の菌が分離されたという事は、おそらく既にかかなり前から日本にあった EHEC O157 が、時間的経過とともにその DNA の塩基配列に変化を起こし、その結果が現在のようになっていると推定される (患者由来株は患者に何らかの症状を起こさせていたのであるから、今回用いた方法により検出された遺伝型の違いは病原性に直接は関わらないところから起こっていたと考えた方がよいであろう)。このことは、日本には EHEC O157 は既に定着しており、今後も O157 による食中毒が起る可能性が大きいということを示している。

事実1997年に入ってからも、主に散発事例の発生が続いている。1997年5月21日現在で、有症者241名、無症者104名、入院者累計135名、死者1名と報告されている。この中には、一見散発事例に見えるが、実は一つの原因で集団と考えた方がよいもの ("diffuse outbreak") が3月中旬にかけて起こっている。愛知県蒲郡市、神奈川県 (相模原市、横浜市等) など広域に散発事例が多発し、患者発生パターンが one attack を思わせる像を呈した。菌株の DNA パターン解析の結果、ほとんどの株が同一のパターンを示し、それが1996年度の堺市の事例で分離された株と同一と考えられるパターンであった。また、患者が喫食した物 (蒲郡市と横浜市の事例において) がたまたま冷蔵庫に残っており、その中のカイワレ大根から患者から分離された物と同じ DNA パターンの O157 菌が分離された。すべの共通項としてカイワレ大根の種が疑われ、そこから菌の分離が試みられている。日米の共同で対処しようと協力的に行われているということが現状であろう。

4. 各種の病原性大腸菌

普通われわれの腸には大腸菌が無数に住んでいて共存関係を保っているが、中にはその共存関係から逸脱して病原性を示すものがある。それらは大きくは次のように分類されている。(1)腸管組織侵入性大腸菌 (EIEC) = 赤痢に似た症状を引き起こす。(2)腸管出血性大腸菌 (EHEC, or VTEC, or STEC) = 出血性大腸炎を起こす。(3)腸管毒素

原性大腸菌 (ETEC) = コレラ様下痢症の原因菌。(4)腸管病原性大腸菌 (EPEC) = メカニズムはよくわかっていないが胃腸炎を起こす。

これらはもともとは普通の大腸菌から派生したもので、遺伝子上では95%以上の相同性がある。それがなんらかのきっかけで外来性の遺伝子を獲得して病原性を示すように変化したものと考えられている。腸管組織侵入性大腸菌は細胞侵入に必要な遺伝子を大きなプラスミドという形で獲得しており、腸管出血性大腸菌の場合にはベロ毒素遺伝子がファージによって導入されている。また腸管毒素原性大腸菌はエンテロトキシンという毒素（これはコレラトキシンとアミノ酸配列で75%近くの相同性がある）遺伝子がプラスミドという形で入り込んでいる。

このような外来遺伝子の獲得を繰り返すことにより菌は“進化”をし、宿主域を広げて自己保存を保持してきているが、その病原性発現には宿主との相関関係も重要な要因となっている。たとえば現在問題になっている腸管出血性大腸菌 (EHEC) はウシに対してはほとんど病原性を示さず、ある程度の共存関係を保っているが、ヒトに感染すると激しい下痢症を引き起こす。普通の大腸菌の場合でも、ヒトの大腸にいる時は問題はないが、それがひとたび膀胱に入ると膀胱炎を起こしてしまうというケースもある。このように菌と宿主あるいは組織の間にはある種の親和性があるわけで、これはその1つの例である。

5. ベロ毒素と HUS

EHEC、とくに O157 による腸管出血性大腸炎は患者のほぼ10%が溶血性尿毒症症候群 (HUS) という重い病気を併発する。この HUS 自体は小児科の領域では1950年頃から知られていたが、原因不明であった。1960年代から70年代にかけてこの病気がなんらかの細菌感染と関係している可能性を示唆するデータがいくつかの研究グループによって示されていた。一方、ベロ毒素を産生する O157 以外の大腸菌の存在が1977年にカナダの研究グループによって明らかにされた。そうした状況の中で1982年に、アメリカでハンバーガー事件が起き、原因食のハンバーグから O157 : H7 が検出され、これがベロ毒素を産出すること、その毒素が赤痢菌の産生する志賀毒素と非常によく似ているがわかった。次いで1985年にアメリカでまた O157 : H7 の大流行があり、そのときに HUS の患者が多数発症した。このような経緯の中で O157 : H7 とベロ毒素の関係があきらかになり、かつ以前にもベロ毒素によって HUS が起きた例があるということから、その因果関係がはっきりしてきた。現在では、ベロ毒素が HUS を引き起こすのに重要な因子であるが、それ以外の因子(細菌成分である LPS や宿主の産生する TNF 等のサイトカイン) も関わっていると考えられている。

6. 汚染原因

現在、この腸管出血性大腸菌感染症は日本ばかりではなく、アメリカ、カナダ、イギリス、フランス、スペインな

ど先進国で目立っている。発展途上国には無いかというと、無いのではなく赤痢、コレラといった古典的な伝染病が多発しており、それに隠されて腸管出血性大腸菌感染症が表に現れていないだけだと思われる。WHO もこの疾患の重要性を認識し、1997年5月に各国の専門家を召集し緊急会議を開催した。その結果、世界各国に、O157を含めた腸管出血性大腸菌感染症のサーベイランスを行い実態把握をすること、およびその制御のための努力をするよう呼びかけている。

これまでに O157 が検出された食品としてはアメリカの疫学データによると、牛肉が最も多く、その他生牛乳、サラダ、水（プールの水を含む）などがある。牛肉が最も多いのはウシが O157 の保菌動物であることが常識になっていることからみて当然であるが、それが何故野菜の汚染につながるのか不明な点が少なくない。ただ、O157 が分離されたレタスサラダについて CDC が行った追跡調査によると、何らかの理由によりウシの糞による汚染をうけたことが強く疑われたということである。

日本でも調理後の野菜サラダ類から O157 が検出された例が数件あるが、それが本当に栽培時の汚染によるものなのか、あるいはたまたま調理の過程で汚染されたものなのか、このあたりは今後、厚生省だけでなく農林水産省と連携を持ちきちんと詰めていかなければならない問題であろう。

さきに述べたように出血性大腸炎は O157 だけでなく O145, O111, O128 などでも起こる。これらはいずれもベロ毒素を作る VTEC であるが、この中で O157 という特定の O 抗原を持つ大腸菌だけがなぜ重症の HUS を引き起こすのか、現在よくわかっていない点である。他の菌がいつの日にか O157 と同じようにならないとも限らないので、O157 だけに注目していると思わぬ事態を招くこともあり得る。その意味で今後より詳細な研究、調査の積み重ねが必要だと思われる。

7. 感染症情報システムの問題

今回の場合のような感染症流行に対処するための疫学上の情報システムはどうなっているか簡単に触れてみたい。流行が発生した場合の情報収集の起点は各病院、保健所または地方衛生研究所であり、そこに集まった情報が都道府県を通じて厚生省及び国立感染症研究所にくることになっている。本年4月からは国立感染症研究所に感染症情報センターが設けられ、そこに感染症に関する病原体情報、患者情報などが全て集まるシステムになる予定である。ただし、CDC などに比べるとその内実はかなり弱体である。CDC にはウイルス感染症、細菌感染症を併せて情報収集・解析に携わるスタッフが常時300人も配置されているが、感染研の感染症情報センターはその1/20以下程度の人員で始まる予定であり、このような限られた人員で全ての感染症の情報収集・解析・管理を行うのはなかなか大変だと思う。

8. まだ問題は残る

最後に今後の課題をいくつか挙げてみる。汚染状況を監視していくためには以下のことを徹底することが肝心である。(1)疫学的調査体制の整備。(2)サーベランス体制の強化および病原体検出情報のネットワーク化による即応性の整備。(3)より鋭敏な検査法の開発。(4)全国的な汚染マップの作成と汚染実態の把握。

現在、O157の感染防止対策は学校給食の面に重点を置いてなされているが、今回のような大流行を繰り返すことがないことを期待したい。しかし、全国的に汚染が広がって

いる現状からみて、また過去のデータに照らしても散発事例は依然として今後も続いて発生すると思われる。アメリカでは1982年に最初のO157感染症が発生して以来、いまだに毎年2万人程度の患者が出て、200人程度の小児が死亡している。このようなことからみても、大きな問題がこれからも残るのではないかと思われる。その被害を最小限に食い止めるためにも、我々自身が食材の調理に細心の注意を払うことはもちろんであるが、諸外国で採用されているまたは検討されている製造者における食材製造過程の品質管理の徹底(HACCP)をはかることがまず必要であろう。