

## 臨床症状と治療

城 宏 輔

### 1. はじめに

1996年夏、大阪府堺市で発生した腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*: 以下 EHEC) O157:H7 による大集団感染は社会的に大きな衝撃を与えた。この菌は1982年初めて米国で集団感染がみられて以来新たな下痢原性大腸菌と認識され注目されていたが<sup>1)</sup>、1993年より急に発生数が増加した。我が国でも、1990年、埼玉県浦和市の幼稚園で初めて集団感染が発生し<sup>2)</sup>その後年間数例の報告があったが、1996年になり5月の岡山県邑久町での発生を皮切りに22例とやはり急増している<sup>3)</sup>。

症例数の増加とともにその病像は次第に明らかにされつつあるが、感染の病態生理では解明されなければならない点も多く、治療法、防疫法にも残念ながらいまだ決定的なものがみられない。今後も集団発生、散発、いずれも多発する可能性があり注意を要すると共に適切な対応法の開発が急がれる。

### 2. 出血性大腸炎と *E. coli* O157:H7

1982年、米国オレゴン州とミシガン州で相次いで発生したハンバーガーを介した集団食中毒の原因菌はそれまで下痢原性大腸菌として注目されていなかった *E. coli* O157:H7 によるものであることがわかった<sup>4)</sup>。その症状は著しい腸管出血を伴う特異な大腸炎で、これに対して、出血性大腸炎 (hemorrhagic colitis) という疾患名が用いられ<sup>5)</sup>、以来 *E. coli* O157:H7 による病態を示す疾患名として定着している。米国 CDC は早速それまで保存してあった大腸菌株を検査し、1975年に同様の症状を示した1名の患者から分離された菌が *E. coli* O157:H7 であったことを認め、これが米国における *E. coli* O157:H7 感染の最初の症例とされている<sup>6)</sup>。カナダからも1978年から1982年の間に下痢患者から分離された大腸菌を調べた結果その中から6株の *E. coli* O157:H7 を発見し、同時にこれらを含む多数の血清型に属する大腸菌が Konowalchuk らのベロ毒素 (Vero toxin: VT) と同じ毒素を産生することが報告された<sup>7)</sup>。そしてこれらの大腸菌はそれまでの3種の下痢原性大腸菌である、腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *E. coli*: EPEC)、腸管細胞侵入性大腸菌 (enteroinvasive *E. coli*: EIEC)、腸管毒素原性大腸菌 (enterotoxigenic *E. coli*: ETEC)、によるものと著しく異なった病像を示すため、新たに腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E.*

*coli*: EHEC) と分類されたのである<sup>8)</sup>。

一方他の研究グループは *E. coli* O157:H7 の産生する毒素が *E. coli* O26 で発見した志賀様毒素 (Shiga-like toxin: SLT) と同じく志賀毒素に対する抗体で中和されることを確かめ、Konowalchuk らのベロ毒素が SLT と同じであることを示した<sup>9)</sup>。以来 *E. coli* O157:H7 をはじめとする EHEC の産生する毒素は VT と SLT の両方で呼ばれてきたが、最近その不便さを解消するため Shiga-toxin (Stx) family と呼ぶことが提唱されている<sup>7)</sup>。しかし、わが国ではこの毒素は VT としてよく知られているので本論ではこれまでどおりこの呼称を用いることとする。

さらに、*E. coli* O157:H7 については、感染後しばしば溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) を併発するという新たな知見が得られ<sup>8)</sup>、*E. coli* O157:H7 をはじめとする EHEC 感染は医療上、疫学上重要な疾患として認識された。

### 3. *E. coli* O157:H7 の病原性

*E. coli* O157:H7 はまれな例外をのぞけば VT を産生し、これがこの菌の主たる病原因子であるが、これらが病原性を発揮するには感染初期に大腸粘膜へ定着するための別な因子が必要である。

*E. coli* O157:H7 の原型は EPEC といわれているが、EPEC の大腸粘膜への定着には、鞭毛を介した上皮への接着、上皮の微絨毛の破壊、細胞表面への密着といういわゆる attaching-effacing 傷害の過程を経ることが知られている。この過程に必要なのがインチミン (intimin) と呼ばれる外膜蛋白 (分子量 94~97kDa; eaeA 遺伝子産物) で *E. coli* O157:H7 もこれを有しており、菌の腸管粘膜への定着に重要な役割を果たしているらしい。

VT は分子量約 70,000 の細胞傷害性蛋白毒素で抗原性の異なる VT1 と VT2 の 2 種があり<sup>9)</sup>、VT2 には塩基配列がわずかに異なる 4 つの変異種 (VT2vha, VT2vhb, VT2vpl, VT2vp2) がある<sup>10)</sup>。このうちヒトに感染する VTEC から産生されるかその可能性があるのは VT1, VT2, VT2vha, VT2vhb である。これらは HeLa 細胞、腸管上皮細胞、血管内皮細胞、パーキットリンパ腫細胞などにも毒性をもつ。その細胞毒性は RNA N-グリコシダーゼ活性により細胞の 60S リボソームを不活化し、その蛋白合成を阻害することにより死滅させるという機序による。したがって、毒素が細胞に結合してから細胞が死滅するまでに数日間かかり、このことは *E. coli* O157:H7 感染では適切と思われる治療が始まったにもかかわらず症状が進行し、治療効果の

(埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科)

判定が難しいという臨床上の印象に関係あるものと思われる。

VT1は抗原性、毒性共に志賀毒素とほぼ同一で、志賀毒素に対する抗体で中和される。これに対してVT2は志賀毒素との相同性は約55%で志賀毒素、VT1に対する抗体で中和されることはない。多くの *E. coli* O157:H7はVT2単独、またはVT1、VT2の両方を産生し、VT1のみを産生する株は極めて希である。種々の条件下でVT2は菌体外に遊離されるが、VT1は菌体外に放出されにくい。

VT1とVT2はまた毒性、各種細胞に対する結合性のうえで相違がある。一般にVTは腎糸球体血管内皮細胞に対して結合性、毒性が高く、VT2はVT1に比べてよりその傾向が強い。実際HUS患者から検出されるEHECはほとんどがVT2を産生しておりHUS発症とVT2の関連が注目されている。

ペロ毒素の構造は他の細菌毒素と同じように活性の中心である1つのA (active) サブユニットと細胞のペロ毒素レセプターと結合する5つのB (binding) サブユニットで成っている。細胞表面にあるVT1とVT2の受容体は共に糖脂質 globotriaosyl ceramide (Gb3) であるが、それぞれVT1、VT2に対する結合性にわずかな差を示している。Bサブユニットで細胞上のGb3に結合したVTはAサブユニットと共に細胞内に取り込まれ、毒性を発揮する。出血性大腸炎やHUSの主要病変部である大腸粘膜細胞、腎組織、血管内皮細胞はいずれもGb3を有し、赤血球もGb3と構造の類似したP抗原を持つことが知られており<sup>11)</sup>、組織がペロ毒素によって傷害される程度は組織細胞のGb3量と毒素に対する感受性によって決まるのかもしれない。

#### 4. *E. coli* O157:H7の感染性、感染率

EHECのうち少なくとも *E. coli* O157:H7は、水が感染源になりうること、集団発生の際、二峰性の発症や患者の家族や病院の看護婦への感染がみられ<sup>12)-15)</sup>、ヒトからヒトへの二次感染があることから、感染力は強いものと思われる。1992年から1993年にかけて米国西部で見られたハンバーガーによる集団感染での調査では感染に必要な菌量は多くとも1000個以下と算定され<sup>16)</sup>、サラミソーセージによる集団感染事例の場合は5~50個ともいわれている<sup>17)18)</sup>。

感染はどの年齢にでもみられるが、5歳以下の小児と高齢者が *E. coli* O157:H7の感染を受けやすいというのは一般に認められた傾向である<sup>13)19)-21)</sup>。米国ワシントン州における調査によれば、地域における年間の感染危険率は5歳児で最も高く、6.1例/100,000人、50歳~59歳で最も低く、0.5例/100,000人、全体では2.1例/100,000人である<sup>19)</sup>。これはこの菌に対する感染防御に腸管免疫が関与している可能性を示しているが、小児で *E. coli* O157:H7による出血性大腸炎あるいはHUSの反復例が報告されているのも興味あるところである<sup>22)</sup>。

感染の機会のあった集団での罹患率は、地域内での暴露のケースでは3.5%<sup>23)</sup>、中学校でのケースでは8%<sup>24)</sup>と報告されているが、ここで罹患例とされているのは血便を呈し

たか菌が陽性であったものに限られているので実際の感染率ははもっと高いと思われる。未殺菌の牛乳が原因となった幼稚園での例では67%と高率に感染を受けている<sup>25)</sup>。浦和市の幼稚園での例でも園児の82%と高率に下痢を訴えたが、この場合はすべての消化器症状が必ずしも *E. coli* O157:H7によったとはいえないので<sup>12)</sup>、実際の罹患率はこれより低いと思われる。

#### 5. *E. coli* O157:H7感染の症状

これまでの *E. coli* O157:H7感染に関する報告<sup>2)20)26)27)</sup>によると、その症状は無症状あるいは軽度の下痢から重症のものまでさまざまである。しかしもっとも顕著な特徴は出血性大腸炎という特異な激しい腸炎と起こすとともに、HUSや脳症のような時には致死的となる重症合併症を併発することである。

それぞれの症状の発生頻度は患者の年齢、感染の状況によって大きく異なる。感染の機会のあった者の31%は無症状<sup>25)</sup>、18%は血便を伴わない下痢を呈した<sup>28)</sup>、38~61%が出血性大腸炎を呈する<sup>29)</sup>、などという報告があるが、おおよその傾向は感染の機会のあった者の約50%が無症状あるいは軽度の下痢のみでおわり、残りの50%が頻回の水様下痢、腹痛、血便を呈するいわゆる出血性大腸炎となる、とみてよさそうである。出血性大腸炎を呈する者の10~30%はHUSや脳症などの重症合併症を発症する。

一般に、激しい腹痛、著しい血便を示す典型的な出血性大腸炎症状を呈する患者ほどHUSや脳症などの合併症を起こしやすいと考えてよいが<sup>12)13)30)</sup>、時折血便や消化器症状を伴わないで発症することもあるので<sup>31)</sup>注意は必要である。*E. coli* O157:H7感染では持続した発熱をみることはなく、あっても多くは発症初期に一過性にみられるのみで、サルモネラ感染症や細菌性赤痢とは異なっている。

##### 1) 出血性大腸炎

*E. coli* O157:H7感染で症状を示す場合、2~14日（多くは3~5日）の潜伏期間をおいて、多くは下痢、腹痛で始まる。その他初発症状として嘔吐、発熱、感冒症状などがみられることがある。この比較的長い潜伏期間は、*E. coli* O157:H7が集団感染とそれに引き続く二次感染を起こしやすいとともに感染源追求の開始が遅れやすく、防疫上難しい菌であることを示している。

下痢はすぐに非常に頻回（10~20回/日）で水様、さらに血液を混入するようになる。腹痛もしばしば痙攣または abdominal cramps と表現される激しいものとなる。部位は右下腹部が中心となることが多いが、激しい頻回の下痢のため直腸、肛門部の痛みを訴えることもある。血便は粘血便からほとんど血液のみの著しいものに移行し、これを出血性大腸炎と呼んでいる。嘔吐は重症の時にみられることがある。発熱は前述のようにあっても持続的にみられることはなく、経過中に高熱をみたときは合併症発症の可能性があるので注意が必要である<sup>12)</sup>。

HUSを合併する以前では血液検査所見で本症に特徴的

なものはないが、腹部超音波検査で腸管内腔に向かう大腸壁の著しい肥厚が特徴的にみられる。腸管粘膜には小潰瘍、出血、偽膜形成がみられ、これらは注腸造影で thumbprinting 像や spiculation として現れる<sup>12)</sup>。

出血性大腸炎の病理学的所見は大腸粘膜の著しい浮腫、糜爛、出血、潰瘍、偽膜形成である(図1)<sup>32)</sup>。これは腹部超音波検査、内視鏡、注腸像で確認できる。組織所見は局所作用性の毒素による *Clostridium difficile* 腸炎と類似しているといわれ、ペロ毒素による粘膜の直接傷害が主たる機序と考えられる。

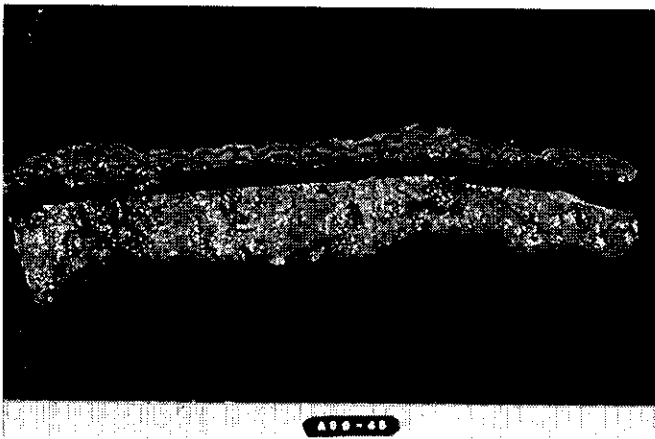


図1 *E. coli* O157:H7感染による出血性大腸炎にみられた大腸壁の肥厚<sup>32)</sup>

## 2) 溶血性尿毒症症候群 (HUS)

HUSは細血管障害性溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を3主徴とする症候群で、下痢の開始5~7日後、激しい腹痛と血便の2~3日後に元気がない、顔色が悪い、尿量が少ない、傾眠傾向、などの症状で発見されることが多く、急速に進行する。出血性大腸炎の合併症としてみられるものは、古典的あるいは典型的HUSと呼ばれている。HUSの発症は検査所見に注意することでより早期に発見することができる。HUSをきたす症例で最も早くみられる異常検査所見は尿の蛋白と潜血反応陽性で、早いものは下痢の開始当日よりその傾向がみられている<sup>33)</sup>。これは特異的ではないが簡単に最も早く知ることができる意味で重症化の予兆として有用である。血小板減少、ハプトグロビンの低下、血清LDH、血清ビリルビンの増加は3日目頃より出現し急速に進行する<sup>33)</sup>。白血球数<sup>34)</sup>、CRPの急増もやはり下痢発症の3日目前後にHUS、脳症に先駆けて認められ、予兆を知るうえで重要である<sup>30)33)</sup>。これは腸管粘膜の激しい糜爛とそれに伴うVTやLPSなど毒性物質の血中への流入を反映しており、前述の発熱と同じ意味を持っているのかもしれない。血清ヘモグロビンの減少、血清BUN、クレアチニンの増加はこれらに引き続いて徐々に進行し、これでHUSが確認される。尿中のNAG、 $\alpha_1$ ミクログロブリン、 $\beta_2$ ミクログロブリン、低張尿も重症化を予測するのに有用であるとの報告がある<sup>35)</sup>、病初期に脳症にて

死亡した重症例の剖検所見は腎糸球体より尿細管の傷害がより早期にみられることを示唆しており<sup>32)</sup>、このような尿細管機能の障害を反映するような検査所見は重症化を予測するのにより鋭敏であるかもしれない。血中トロンボモジュリンの高値がHUS発症の早期診断に有用であるとの報告があるが今後期待できる指標である。

腹部超音波検査による大腸壁の肥厚と腎輝度の経時的観察は重症化の予測に有用である。出血性大腸炎は大腸壁の著しい肥厚が特徴で、その程度が重症合併症発症の可能性と比例するとすれば、腹部超音波検査で腸管の肥厚の程度が著しければ危険性が高いことになる。腎の輝度が増強してくればHUSが始まったとみてよい。

HUSの発症は血流に入り込んだペロ毒素による毛細血管内皮細胞の傷害に始まり、血管内皮細胞の傷害はアンスロビンIIIおよびプロスタサイクリンの減少をもたらした結果、血管内凝固を促進するというのが一般的な考え方である。一方、ペロ毒素が大腸粘膜の上皮細胞を直接傷害した結果、腸管内にある種々の細菌のリポポリサッカライド(LPS)や代謝産物が血流に流入するのを許し、シュワルツマン現象様の反応によりHUSが成立するという可能性も指摘されている<sup>4)</sup>。

## 3) 脳 症

脳症など中枢神経合併症はHUSの発症とほぼ同時期つまり初発症状後5~7日に発症するが、経過が急激であるためHUSに先だって診断されることも多い。その時は頭痛、傾眠、不眠、不穏、多弁、幻覚、など種々の中枢神経症状が前兆としてみられ、まもなく痙攣、昏迷、昏睡におちいる。意識状態の微妙な変化は察知しにくいので、患者と普段から接している家族の観察を参考にするのがよい。

脳症は合併症発症の初期における死亡の最大原因で、症状が重症であることを示しており、より注意が必要である。特に、出血性大腸炎の症状が軽快し安心した直後にHUSとともに発症することが時々あるので腹痛、血便の消失後約1週間は注意して経過を観察する必要がある。中枢神経合併症の発症率はHUS患者の30%~50%である<sup>2)36)~39)</sup>。

脳症の発症機序には不明の点が多い。VTが脳の血管内皮細胞障害とそれに基づく浮腫をきたし、血管内腔の狭小化、血栓、それに引き続く脳梗塞、脳出血の結果起きるとも考えられている<sup>40)41)</sup>、VTが直接神経繊維を傷害しうるとする報告もある<sup>42)</sup>。病理所見では脳の著しい浮腫または虚血が主病変で、腸管や腎にみられるような細血管障害はみられないことが多い。病初期に脳症で死亡した我々の症例では、病理所見で脳には著しい浮腫がみられるのみで出血、梗塞はみられず、腎糸球体にもHUSを示す所見に乏しく<sup>32)</sup>、少なくともHUSの進行により二次的に脳症が起きることは考えにくい。血栓が認められてthrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)と診断されることもある。TTPも様々な原因による症候群であるが、出血性大腸炎に引続きHUSの症状と痙攣、意識障害といった明かな中枢神経症状が合併した場合、この病名が用いられること

がある。しかし、出血性大腸炎の合併症としてのこの二つの病態は同じものと考えられる。

#### 4) その他の合併症

*E. coli* O157 : H7感染の合併症として HUS, 脳症はよく知られているが、肺壊死<sup>32)</sup>肺臓炎、心拍出量の低下、も報告されており、全身の急性血管病と考えられる。また腸重積、脾炎もしばしばみられる。

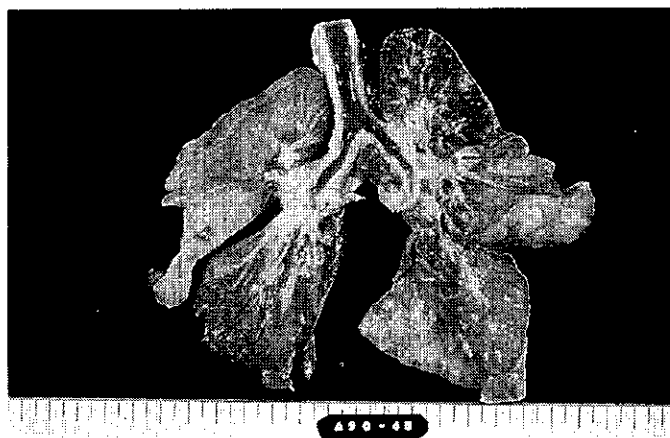


図2 *E. coli* O157 : H7感染に伴った肺壊死<sup>32)</sup>

#### 6. *E. coli* O157 : H7 感染の診断

早期の *E. coli* O157 : H7感染の臨床診断は容易でないが周囲での感染情報と症状が参考になる。典型的症状すなわち頻回の水様便、著しい血便、激しい腹痛を示す場合必ずしも臨床診断は難しくない。血液検査所見は合併症の発症前では軽度の炎症反応が見られるのみで特異的なものはないが、腹部超音波検査は出血性大腸炎の診断に有用で、腸管壁の明かな肥厚が見られた場合本症が疑われる。

*E. coli* O157 : H7感染の確定診断には便培養にて *E. coli* O157 : H7を検出する必要がある。この場合、*E. coli* O157 : H7はソルビトール非分解または遅分解であるので、マッコンキー・ソルビトール寒天を用い非分解性のコロニーとして推定し、最終的には O157抗原、H7抗原に対する抗血清による凝集反応で同定する。しかし、治療の現場では迅速な菌の同定が必要で、抗血清による凝集反応は特に H 抗原の同定に時間を要し需要に答えられない。実際に問題となるのはベロ毒素産生性であるので、その目的ではラテックス凝集反応、PCR (polymerase chain reaction) 法を用いて便中よりベロ毒素あるいはその産生遺伝子を検出するのが迅速で便利である。特に後者は迅速性、確実性で優れている<sup>43)</sup>。さらに、最近では便中の O157抗原またはベロ毒素をベッドサイドで検出できる便利な即時診断キットが開発され、わが国でもまもなく使用できるものと思われる。最終的な診断には実際に分離された菌のベロ毒素産生性をみる必要がある。もしこれらが陰性であっても血清に O157抗原

に対する抗体の上昇を証明することで間接的に診断することもできる。

#### 7. *E. coli* O157 : H7 感染症の危険因子、重症度、予後

EHEC 感染は他の食中毒と同じように 5 月から 10 月の間に起こりやすい。感染はどの年齢にでもみられるが、5 歳以下の小児と高齢者が EHEC の感染を受けやすく重症化しやすい<sup>19)</sup>。報告によれば 5 歳以下の小児における感染の危険性は最も感染の危険性が低いといわれる 50 歳台の成人の約 12 倍であるという。年齢と重症化の関係は EHEC の LPS やベロ毒素 (VT) に対する患者の抗体保有状況あるいは VT の受容体である Gb3 の表現状況と関連があると思われる。TTP は血小板減少、毛細血管障害性溶血性貧血、発熱、腎不全、中枢神経症状を 5 徴とする症候群でやはり EHEC 感染の合併症であるが、HUS と発症機序は同じで、症状がさらに広範にわたったものと考えられている。しかし、TTP への進行は成人に限られ、小児での報告はほとんどみられない<sup>26)</sup>のは小児と成人に毒素に対する反応性で何らかの明らかな差があるのかもしれない。

性差については、10 歳以上では女児の方が HUS を合併しやすい、男児の方が予後が悪い、などの報告があるがあまり明らかな傾向はみられない。出血性大腸炎から HUS, 脳症、あるいは溶血性貧血に移行する率も女性で高い、とする報告があるが、必ずしも絶対的なものではない<sup>37)44)</sup>。

EHEC は VT1, VT2 のいずれかまたは両方を産生するが<sup>9)</sup>、HUS 患者から検出された *E. coli* O157 : H7 はほとんど常に VT2 産生性であり<sup>45)</sup>、このことは VT2 が VT1 よりも腎毛細血管内皮細胞への傷害性が約 1000 倍強いという実験結果<sup>46)</sup>と一致する。したがって VT2 産生性の EHEC 感染が証明された症例では重症化の危険性が高いと考えてよい。

腸管で増殖した菌数の多い症例ほど重症化しやすいことは推測できる。筆者らの経験では HUS や脳症を合併した症例では合併症のなかった症例に比べていずれかの時期において便培養で陽性であった率は高かったが<sup>12)</sup>、便培養で菌が検出されるには便中に一定量以上の菌がいることが必要であるので、実際に重症化した症例ではある時期に腸管内の菌量が多かったと考えられる。しかし、便培養の時期、抗菌薬の使用も関係しているので便培養陰性が軽症の指標でないことはいうまでもない。同じ理由から最初の摂取菌量が多いほど重症化しやすいことが考えられるが、それを証明することは難しい。

治療に関しては、腸管蠕動抑制性の止痢剤を使用している症例で HUS に進行する機会が多いとする報告が多い<sup>47)</sup>。これは VT の腸管内滞留時間を長くすることによって VT の血中への流入を促進し、HUS 発症の可能性を高めるものと解釈されている。

抗菌薬の使用が HUS や脳症の発症を促進する可能性は以前より指摘されていて、治療にあたって最も論議される場所である。特に ST 合剤は HUS の発症の促進因子と

されているが<sup>50)</sup>, 必ずしもそうではないという報告もある<sup>48)</sup>.

合併症が重症となるかどうかは年齢と密接な関係があり, 高齢者の予後は他の年齢に比べて極めて悪い. 米国での報告によると *E. coli* O157:H7感染全体での死亡率は1.2%である<sup>49)</sup>が, これに対して, 高齢者での死亡率は3~36%<sup>26)</sup>である. HUSを起こした際の死亡率は小児で5~10%であるのに対し, 高齢者では80%以上となることもあり<sup>26)</sup>, 後遺症を残すことも多い. 死亡の原因は必ずしもHUS, 脳症だけでなく, 肺浮腫, 肺炎, 肺臓炎, 心筋梗塞なども含まれていて高齢に伴う他の基礎病変も予後に関与しているものと思われる. 小児の中では2歳以下の場合HUSの重症度が高い<sup>50)</sup>.

その他重症の指標としては, 高熱, 徐脈, 早期の無尿, 長い無尿期間, 白血球数の著しい高値, 低Na血症, 低蛋白血症<sup>51)</sup>, 血清FDPの増加, 血清C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub>の減少<sup>52)</sup>, などの報告があり参考にしてよい.

CT所見, 脳波所見も予後の判定に役立つ<sup>52)</sup>. 脳症ではCT所見は脳浮腫を示すのみであることが多いが, 経過中出血や梗塞の所見がみられた場合予後はよくない. これに対して幸い出血や梗塞がなく病初期を乗り切れた症例では後遺症なく完治する可能性がある.

脳波所見も平坦であるか左右差, 巣状変化のない限り, 著しい徐波であっても完全な回復が期待できる. また徐波に $\alpha$ 波,  $\beta$ 波が加わってくることは回復の兆しと考えられる.

腎生検はHUSの長期予後を知る上で欠かせない検査で, 糸球体の障害が広範囲であるほど予後は悪い.

*E. coli* O157:H7感染における死亡率は前述のように幼児と高齢者とりわけ高齢者で高率で<sup>53)54)55)</sup>, 高齢者では死因として小児では合併症初期の脳症が多く, HUS, 脳出血, 脳梗塞, 肺浮腫, pneumonitis, 心筋梗塞などがあげられている. 小児の場合合併症初期の脳症で死亡を免れた場合, 明かな後遺症を残すことは少ないが, 高齢者では種々の後遺症を残す可能性がある.

## 8. 治療

EHEC感染の治療にあたってはこれらの重症合併症の発症予防, 発症の早期発見, 発症時の適切な治療, それと二次感染予防に目標を置かなければならない.

しかし, 実際の診療で発症早期に *E. coli* O157:H7感染と診断をつけた上で治療のできる例は, 集団感染の時以外はむしろ稀で, 多くは他の大多数の下痢症の中の一つの可能性として治療を始めることになる. ほとんどの下痢症の場合は抗菌薬の使用は必要としないので, 症状より原因菌が予測できるか, 培養にて原因菌が判明した場合以外は生菌製剤などで対応し, 止痢剤は細菌性下痢の可能性のある場合は腸管蠕動抑制性のもは用いない方が賢明である.

集団感染があり当初より *E. coli* O157:H7による下痢が疑わしい場合, または早期に *E. coli* O157:H7あるいはVT産生遺伝子が検出できた場合, 抗菌薬を使用すべきか

否かについては論議があることは周知のことである. 欧米では抗菌薬投与を勧めないあるいは控えるべきとする研究者が多いが, その論拠は有効性が確認されておらずまた抗菌薬によっては菌からのペロ毒素の放出を増加させ合併症発症を促進する可能性があるというところにある. これは主としてST合剤による治療でHUSの発症率が上がったとする報告に基づくが<sup>50)</sup>, 関連がない<sup>48)</sup>あるいは抗菌薬の投与が予後を改善するとする報告<sup>21)</sup>もあり, 必ずしも一般に認められているものではない. 一方, 適切な抗菌薬の使用は本症の予後改善および二次感染予防に必要である, という考えも我が国で実際 *E. coli* O157:H7感染の治療に携わった臨床医の間では強い. この感染症における合併症の重篤さと二次感染の可能性を考えると, 病初期に抗菌薬を投与しないでみすみす自然経過に任せることに抵抗を感じるのは臨床医として当然のことではある. 最近の我が国での統計によると発症3日以内の抗菌薬の投与はHUSの発症を有意に抑制したとする報告もあり<sup>56)</sup>, 筆者も病初期における抗菌薬の使用には賛同するものである. 我が国ではこの時期に抗菌薬を用いる場合は, ホスホマイシン [FOM], ノルフロキサシン [NFLX] (成人の場合は他のニューキノロンも可), カナマイシン [KM] を経口で常用量用いることを勧めている<sup>56)</sup>. 現在のところこれらの抗菌薬に対する耐性菌は多くないが当然感受性については確認する必要がある. 抗菌薬の使用でさらに判断が難しいのは, 病初期を過ぎ血便, 腹痛が激しくなった出血性大腸炎の場合である. 通常の散発例はむしろこのような症状で初めて受診することが多い. この時期にはVTはすでに最大に放出されており, 便中の菌数はむしろ減少していることが知られているので, 抗菌薬の使用は無意味で使用する抗菌薬の種類や量によっては有害となる可能性もある. しかし, もし菌からのVTの放出を促さないあるいは抑制する抗菌薬であればその使用は意味あるとも考えられ, 筆者はこの時期に投与する場合はVT放出を抑制すると考えられるMINOを使用している. いずれにしてもこの論議はこの疾患がその性質上抗菌薬の有効性または無効性を統計学的に証明するのに難しいことに起因しており, 今後, 世界レベルで協力してさらに検討すべきものと考えている.

下痢による水, 電解質の喪失はさほど激しいものではないが, 嘔吐, 腹痛のため摂取が不足で補液を必要とすることも多い. 補液の際はHUSの発症に伴う乏尿, 無尿に気をつけ過剰にならぬよう注意が必要である. 腹痛はしばしば非常に激しいのでペンタゾシンのような鎮痛薬を使用せざるをえないことがある.

腹痛, 血便の激しい場合, または上記のHUS発症を示す初期の異常検査所見がみられる場合は入院の適応とする.

HUS, 脳症の予防に $\gamma$ グロブリンの大量静注, 血漿交換などが試みられ, 効果があったとする報告もあるが, その効果は確認されていない. 最近ペロ毒素レセプターであるGb3を合成しケイ藻土と結合させたもの (Synsorb Pk)<sup>57)</sup>を経口的に投与し, 腸管内のVTを吸着, 排出させようという試みがあり, その効果が期待されている.

HUSに対してはプロスタサイクリン、トロンボキサンA<sub>2</sub>阻害剤、ビタミンEなどが用いられたこともあったがやはり効果は確認されていない。現在のところHUSが発症してしまったときには、腎不全に対して腹膜灌流、血液透析、貧血、血小板減少に対しては必要に応じて輸血、血小板輸血を行い、綿密な保存療法で急性期を乗り越えるのが最善である。脳症に対しても呼吸管理のもとに強力な抗痙攣療法でまず救命を目標とし、保存的に対応する。脳出血、脳梗塞をまぬがれた場合は後遺症を残すことなく治癒することも期待できる。

## 9. おわりに

*E. coli* O157:H7感染は1982年に初めて集団発生して以来カナダ、アメリカでは徐々に件数が増加していたが、1993年になり急激に発生件数が増加している。その轍を踏むようにわが国でも1990年のこの集団発生の後6年目の今年、発生件数が急増してしまった。今後これ以上の集団発生がないよう最善の対応をすると共に、病態解明と治療法の確立のために世界レベルで協力した研究が必要である。

## 参考文献

- Riley LW, Remis RS, Helgerson SD et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *New Engl J Med* 1983, 308: 681-685
- 埼玉県衛生部「しらさぎ幼稚園集団下痢症」臨床専門部会：しらさぎ幼稚園集団下痢症臨床専門部会報告書。1991年3月
- 甲斐明美, 尾畑浩魅, 伊藤武, 工藤泰雄：わが国におけるVero毒素産生性大腸菌の分離状況。臨床と微生物 1996, 23: 827-834
- Johnson WM et al.: Cytotoxic *Escherichia coli* O157:H7 associated with Haemorrhagic colitis in Canada. *Lancet* 1983, 1: 76
- Levine MM: *Escherichia coli* that cause diarrhea: Enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. *J Infect Dis* 1987, 155: 377-389
- O'Brien AD, et al.: *Escherichia coli* O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) like toxin. *Lancet* 1983, 1: 702
- Calderwood SB, Acheson DW, Barrett TJ, et al.: Proposed new nomenclature for SLT (VT) family. *ASM News* 1996, 62: 118-119
- Karmali MA, Petric M, Lim C et al.: The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by Verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985, 151: 775-782
- Karmali MA: Infection by verotoxin producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1989, 2: 15-38
- 竹田美文, 山崎伸二: 腸管出血性大腸菌とVero毒素。臨床と微生物1991, 18: 443-455
- Newburg DG, Chaturvedi P, Lopez EL, et al.: Susceptibility to hemolytic-uremic syndrome related to erythrocyte glycosphingolipid patterns. *J Infect Dis* 1993, 168: 476
- 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。臨床と微生物 1991, 18: 457-465
- Carter AO, Borczyk AA, Carlson JAK, et al.: A severe outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated hemorrhagic colitis in a nursing home. *N Engl J Med* 1987, 317: 1496-1500
- Duncan L, Mai V, Carter A, et al.: Outbreak of gastrointestinal disease-Ontario. *Can Dis Weekly Rep* 1987, 13: 5-8
- Karmali MA, Arbus GS, Petric M, et al. Karmali MA, Arbus GS, Petric M et al.: Hospital-acquired *Escherichia coli* O157:H7 associated haemolytic uremic syndrome in a nurse. *Lancet* 1988, 1: 526
- CDC: Update; multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections from hamburgers - western United States, 1992-1993. *JAMA* 1993, 269: 2194-2196
- CDC: *Escherichia coli* O157:H7 outbreak linked to commercially distributed dry-cured salami - Washington and California, 1994. *MMRW Morb Mortal Wkly Rep* 1995, 44: 157-160
- Tilden J, Young AM, McNamara MC, et al. New routes of transmission of an emerging pathogen: investigation of an outbreak of *E. coli* O157:H7 associated with dry cured salami. Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, September 17-20, 1995, Washington, DC: American Society for Microbiology 1995 p314
- Ostroff SM, Kobayashi JM, and Lewis JH: Infections with *Escherichia coli* O157:H7 in Washington State. The first year of statewide disease surveillance. *JAMA* 1989, 262: 355-359
- Griffin PM, Ostroff SM, Tauxe RV et al.: Illness associated with *Escherichia coli* O157:H7 infections - A broad clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1988, 109: 705-712
- Martin DL, MacDonald KL, White KE, Soler JT, and Osterholm MT: The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med* 1990, 323: 1161-1167
- Siegler RL, Griffin PM, Barrett TJ, and Strockbine NA: Recurrent hemolytic uremic syndrome secondary to *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Pediatrics* 1993, 91, 666-668
- Robson WL, Leung AK, and Miller-Hughes DJ: Recurrent hemorrhagic colitis caused by *Escherichia coli* O157:H7. *Pediatr Infect Dis J* 1993, 12: 699-701
- Belongia EA, MacDonald KL, Parham GL, et al.: An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 colitis associated with consumption of precooked meat patties. *J Infect Dis* 1991 164 338-343
- Laboratory Center of Disease control: Outbreak of gastrointestinal disease-Ontario. *Canada Disease Weekly Report* 1987, 13: 5-8
- Su C and Brandt LJ: *Escherichia coli* O157:H7 infection

- in humans *Ann Int Med* 1995, 123 : 698-714
- 27) Boyce TG, Swerdlow DL, and Griffin AM : *Escherichia coli* O157 : H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995, 333 : 364-368
  - 28) Duncan L, Mai V, Carter A, Carlson JA, Borczyk AA and Karmali MA : Outbreak of gastrointestinal disease in Sarnia, Ontario. *Ontario disease Surveillance Report* 1986, 7 : 604-611
  - 29) Edelman R, Karmali MA, and Fleming PA : From the National Institutes of Health. Summary of the International Symposium and Workshop on Infections due to Verocytotoxin (Shiga-like toxin) - producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1988, 157 : 1102-1104
  - 30) Pavia AT, Nichols CR, Green DP, et al. : Hemolytic-uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157 : H7 infections in institution for mentally retarded persons : Clinical and epidemiologic observations. *J Pediatr* 1990, 116 : 544-551
  - 31) Gransden WR, Damm MA, Anderson JD, Carter JE, and Lior H : Further evidence associating hemolytic uremic syndrome with infection by Verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 : H7. *J Infect Dis* 1986, 154 : 522-524
  - 32) 小川恵弘, 佐藤英章, 中西洋子 : HUS の集中発症 - 症例と剖検所見. *臨床検査* 1992, 36 : 1304-1310
  - 33) 赤司俊二, 城 宏輔, 辻 敦敏, 他 : 浦和市での病原大腸菌による出血性大腸炎の臨床像. *日本小児科学会雑誌* 1991, 95 : 2607-2615
  - 34) Milford DV, Taylor CM, Guttridge B, et al. : Hemolytic uremic syndromes in the British Isles 1985-8 : Association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 1 : Clinical and epidemiological aspects. *Arch Dis Child* 1990, 65 : 716-721
  - 35) 竹田多恵, 内田寛, 宮沢広文, 他 : 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染に続発する HUS の予後推定因子として尿中  $\beta$ 2MG の重要性. *感染症誌* 1994, 8 : 1039-1040
  - 36) Rowe PC, Orrbine E, Wells GA, and McLaine PN : Epidemiology of hemolytic-uremic syndrome in Canadian children from 1986 to 1988. The Canadian Pediatric Kidney Disease Reference Centre. *J Pediatr* 1991, 119 : 218-224
  - 37) Cimolai N, et al. : Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 1992, 90 : 616-621
  - 38) Schlieper A, Rowe PC, Orrbine E, et al. : Sequelae of haemolytic uremic syndrome. *Arch Dis Child* 1992, 67 : 930-934
  - 39) Bale JF Jr, Brasher C, and Siegler RL : CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. Relationship to metabolic alterations and prognosis. *Amer J Dis Child* 1980, 134 : 869-872
  - 40) Richardson SE, Rotman TA, Jayet V, et al. : Experimental verocytotoxemia in rabbits. *Infect Immun* 1992, 60 : 4154
  - 41) Zoja C, Corna D, Farina c, et al. : Verotoxin glycolipid receptors determine the localization of microangiopathic process in rabbits given verotoxin-1. *J Lab clin Med* 1992, 120 : 229-238
  - 42) Fujii J, Kita T, Yoshida S, et al. : Direct evidence of neuron impairment by oral infection with verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 : H7 in mitomycin treated mice. *Infect Immun* 1994, 62 : 3447-3353
  - 43) 荒井孝, 関孝, 山本英明, 他 : Polymerase chain reaction法を利用した enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 : H7による出血性大腸炎のベロ毒素遺伝子の検出 - 浦和市内の幼稚園児に見られた集団下痢症を中心にして - . *日本小児科学会雑誌* 1992, 96 : 2258-2264
  - 44) Rowe PC, Walop W, Lior H, and Mackenzie AM : Haemolytic anemia after childhood *Escherichia coli* O157 : H7 infection : are females at increased risk? *Epidemiol Infect* 1991, 106 : 523-530
  - 45) Karmali MA, Steele BT, Petric M, et al. : Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983, 1 : 619-620
  - 46) Louise CB and Obrig TG : Specific interaction of *Escherichia coli* O157 : H7-derived Shiga-like toxin II with human renal endothelial cells. *J Infect Dis* 1995, 172 : 1397-1401
  - 47) Cimolai N and Carter JE : Influence of antidiarrheal and antimicrobial medications on the hemorrhagic colitis associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1990, 116 : 676
  - 48) Proulx F, Turgeon JP, Delage G, et al. : Randomized controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157 : H7 enteritis. *J Pediatr* 1992, 121 : 299-303
  - 49) Griffin PM : *Escherichia coli* O157:H7 and other enterohemorrhagic *Escherichia coli*. in *Infections of the gastrointestinal tract* (eds. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Grentant RL) New York, Raven Press 1995, 739-761
  - 50) Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, et al. : A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics* 1994, 94 : 35-40
  - 51) Serebruany VL, Christenson MJ, Pescetti J, et al. Hypoproteinemia in the hemolytic-uremic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1993, 7 : 72-73
  - 52) 浜野晋一郎, 中西洋子, 奈良隆寛 : 病原大腸菌 O157 : H7による出血性大腸炎と神経症状. *脳と発達* 1992, 24 : 250-256
  - 53) Laboratory Center of Disease Control : Hemorrhagic colitis in a home for the aged-Ontario. *Canada Diseases Weekly Report* 1983, 9 : 29-32
  - 54) Ryan CA, Tauxe RV, Hosesk GW, Wells JG, Stoesz PA, McFadden HW Jr., et al. : *Escherichia coli* O157 : H7 diarrhea in a nursing home : clinical, epidemiological, and pathological findings. *J Infect Dis* 1986, 154 : 631-638
  - 55) Takeda T, Tanimura M, Yoshino K, et al. : Questionnaire-based clinical aspect of VTEC infection in Japan, 1996. *Proceeding of 3rd International Symposium and Workshop on Shiga Toxin (Verocytotoxin) - Producing *Escherichia coli* Infections 1977*, Baltimore, p.116
  - 56) 厚生省腸管出血性大腸菌感染症の診断治療に関する研究

班：一次，二次医療機関のための O-157 感染症治療マニュアル，1996 年 8 月 2 日  
57) Armstrong GD, Fodor E and Vanmaele R : Investigation

of Shiga-like toxin binding to chemically synthesized oligosaccharide sequences. J. Infect Dis. 1991, 164 : 1160-1167