



Title	新しい伝染病菌、0-157 : H7とは
Author(s)	小林, 一寛; 勢戸, 和子
Citation	makoto. 1997, 98, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85880
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

新しい伝染病菌、O 157 : H 7 とは

大阪府立公衆衛生研究所
公衆衛生部 微生物課

小林 寛子
勢戸 和子

はじめに

Enterohemorrhagic *Escherichia coli*, O 157 : H 7 と書くが、大腸菌属 (Genus *Escherichiae*) の一菌種：大腸菌 (*Escherichia coli* ; *E. coli*) である。大腸菌は 1885 年 Buchner と Escherich によって発見されたが、1930 年代になりヒトの腸炎から検出されるのは、ある限られた血清型が多いことから下痢を起こす疑いのある細菌として調査研究が実施されるようになり、集団発生や単発の下痢患者からの分離報告例が多く認められている。この大腸菌を区別するために血清型別を系統的に研究して確立したのは Kauffmann (1943) で、現在もそれを採用して下痢患者からのいろいろな大腸菌を型別しており、今日の病原的機序から分類されている 4 つの下痢原性大腸菌にはそのグループに特定した血清型が含まれているが、最終的には組織侵入性や毒素産生性などの病原因子の確認が必要である。

大腸菌は長さ 1-4 ミクロン、幅 0.4-0.8 ミクロンのグラム陰性の棒状をした細菌 (桿菌) である。実験的には乾燥、消毒薬に弱く、75℃、1 分で死滅するが、発育に血液などの特別な栄養素を必要とせず、35-37℃ で最も旺盛に発育する。一般に約 20 分に一回分裂し、計算上では 1 個が 3 時間後に 512 個、6 時間で 262,000 個、8 時間では 1,678 万個にも達する。菌体 (O 抗原) の周囲にはタンパク質からなる運動器官の鞭毛 (H 抗原) や糖脂質からなる莢膜様物質 (K 抗原) をもっているものともたないものがある。この細菌は生後まもなく新生児の腸管内に定住し消えることはなく、常在菌として消化を助け、微量栄養素 (ビタミンなど) の供給源としてヒトと共生関係にある。

O 157 とは 173 種類ある大腸菌の菌体の表在性

物質 (O 抗原) が 157 番目にみつけられたもので、H 7 とは鞭毛抗原 (H 抗原) が 7 のものをいう。ヒトに病気をおこす O 157 は H 7 と無毛 (H-) のもので、これら以外の H 抗原のものは腸管出血性大腸菌には分類されていない。

大腸菌のなかでベロ毒素 (VT; 後述する) を産生するものが腸管出血性大腸菌 (EHEC) というグループに分類される。最近爆発的に流行した EHEC、O 157 : H 7 とは、ベロ毒素を産生する大腸菌で、その血清型が O 157 : H 7 であることを示している (以下 O 157 菌という)。本来、EHEC という菌名は症状から (腸管から出血をおこす) の言い方であり、ほかにこの菌が細胞の代謝を阻害し殺す作用がある毒素 (VT) を作る *E. coli* であるという Verotoxin producing *E. coli* (VTEC) という呼び方もよく用いられている。また、VT が志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae* type-1) がつくる毒素と類似することから Shiga-like toxin (SLT) といわれることもあるが、最近これらの毒素 (複数の毒素が知られている) を志賀毒素に統一し、このような大腸菌を Shigatoxin producing *E. coli* (STEC) とよぶようになった。

下痢原性大腸菌と正常細菌叢の大腸菌は従来の培養検査過程での区別が困難で、発病直後で抗菌剤などが投与される前の糞便のように大部分が下痢の原因となっている細菌で占められている検体でないかぎり、大腸菌が純粋培養され、その下痢起因性を疑って検査されることは少ない。またその患者から優勢に分離されても病原因子の検査法が煩雑なものもあり、下痢との関連性が調査されないことが多く、汚染の実態は不明のままであった (現在改善されたがなおその傾向がある)。ところが O 157 菌は特別で、ソルビトールと

いう炭水化物の利用能が他に比べ弱い性質があり、この性質を利用したDesoxycholate Hydrogen Sulfide Sorbitol (DHS) 培地、Sorbitol MacConkey (SMAC) 培地、Sorbitol IPA Bile (SIB) 培地などによって、発育した集落が比較的簡単に他の大腸菌と区別でき、糞便のO 157 菌検査が実施できるようになっている。また β -glucuronidaseという酵素をO 157 菌がもっていないことを利用した鑑別法も行うことができる(すべてのEHECに利用できる簡便なものはない)。この細菌、O 157 菌のデビューは1982年、アメリカ合衆国でのハンバーガー事件である。

1. 集団発生例

1982年2月と5月、アメリカのオレゴン州とミシガン州の同じ外食産業店(fastfood restaurant)のハンバーガーを原因とする出血性大腸炎とそれにつづく溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndromes; HUS)が報告されて以来とくにアメリカ、カナダで連続して集団発生がみられている。デビューのきっかけとなった事件は次のようであった。

「1982年2-3月にオレゴン州、同年5-6月にミシガン州の一般住民の多数が突然、激しい腹痛と水様性下痢で発病した。2-3日後に大量の出血をみる血性下痢に変わり、熱は無いかあっても微熱であった。どちらの患者も同じチェーン店で売られている挽肉、乾燥オニオン、ピクルス入りのハンバーガーを食べていることが明らかになった。糞便培養ではこれまでに知られていた病原菌は検出されなかった。詳細な検査が行われ、発病後4日以内の患者、12人の糞便中9人から、これまでに検出されることがないめずらしいO 157: H7という大腸菌が分離された。この大腸菌はほかの下痢原性大腸菌のように組織侵入性や毒素産生性はみられなかった。同じ菌はミシガンの原因となったハンバーガーの挽肉からも検出された。その後の調査から「この食中毒は加熱不十分な挽肉を喫食して発生したもので、原因となった両方の患者から分離したO 157 菌は、遺伝子解析によっても同じで、同一の感染源によるものと考え

られた。また臨床的にはこれまでに経験がない特異な胃腸炎疾患である」として、O 157 菌の典型的な症状もつぎのように記載されている。

「56才の男性が、右下腹部の激しい腹痛で目がさめた。昼前には水様性の下痢が現れ、15-30分ごとに下痢がおこるようになった。はじめ少しの血液が混ざっていたが、夕方には大量の出血をみるようになり、鮮血でそれは“便ではなく血液そのもの(all blood and no stool)”と表現されている。あまりにひどい腹痛と頻回な血性下痢のため次の日には入院した」というように成人にもきわめて強い病原性を示したものであった。

この稀な血清型の大腸菌が1982年以前にアメリカでみられていたかどうかを、下痢患者から検出され保存している株について調べられたが、3,000株以上の中に1975年にたった1株みられているだけであった。この患者はカリフォルニア州在住の50才の女性からのもので、症状からおそらく出血性大腸炎であったと思われる。またカナダでは2,000株以上のうち6株、イギリスでは1978-1983年の15,000株以上に1株だけにしかみられていないめずらしい型であることが確認された。

わが国のO 157 菌の集団発生の最初は、1990年9月の埼玉県浦和市で園児2名が死亡した幼稚園(患者数319名)におけるものである。このときの原因はトイレの汚水が流入した飲用井戸水であることが証明されている。翌1991年4月には大阪市大正区、保育園で第2例目がみられ、1996年4月までに計8例が報告されている。ところが1996年5-10月の6ヶ月間に22例が発生し、爆発的な患者数に達している(表1)。このことは検出されたO 157 菌を遺伝子分析等の詳細な実験結果を待たねばならないが、時期を同じくして広範囲な汚染食品(食材)が流通したことを窺わせている。この中でO 157 菌が検出できたものは事例10、28、30でおかかサラダ、かぼちゃサラダとシーフードソース、ポテトサラダのみである。

2. 散発事例

1982年の集団発生以来アメリカ、カナダで散

表1 わが国のO157:H7の集団発生例

事例	発生年月	発生場所	発生施設	原因	患者数 (死者)	VT型
1	1990.10.	埼玉県浦和市	幼稚園	井戸水	319(2)	1 + 2
2	1991. 4.	大阪府大阪市	保育園	不明	161	1 + 2
3	1992. 4.	佐賀県唐津市	保育園	不明	11	1 + 2
4	1993. 6.	東京都	小学校	不明	165	1 + 2
5	1993. 8.	東京都	保育園	不明	40	2
6	1994. 6.	広島県久井町	保育園	不明	3(1)	1 + 2
7	1994. 6.	東京都	保育園	不明	3	1 + 2
8	1994. 9.	奈良県三宅町	小学校	学校給食	250	1 + 2
9	1996. 5.	岡山県邑久町	小学校・幼稚園	学校給食	468(2)	1 + 2
10	1996. 6.	岐阜県岐阜市	小学校	学校給食	380	1 + 2
11	1996. 6.	広島県東城町	小学校	学校給食	185	1 + 2
12	1996. 6.	愛知県春日井市	中学校(林間学校)	不明	21	1 + 2
13	1996. 6.	福岡県福岡市	保育園	給食	48	1 + 2
14	1996. 6.	岡山県新見市	小学校・中学校	学校給食	364	1 + 2
15	1996. 6.	大阪府河内長野市	保育園	給食	50	1 + 2
16	1996. 6.	東京都港区	住民	仕出し弁当	191	1 + 2
17	1996. 7.	群馬県境町	小学校	学校給食	144	2
18	1996. 7.	大阪府堺市	小学校	学校給食	5,499(2)*	1 + 2
19	1996. 7.	大阪府羽曳野市	老人ホーム	給食	98	1 + 2
20	1996. 7.	京都府京都市	会社	社員食堂	75(1)	1 + 2
21	1996. 7.	和歌山県橋本市	老人ホーム	給食	12	1 + 2
22	1996. 7.	和歌山県御坊市	老人ホーム	給食	22	1 + 2
23	1996. 7.	和歌山県西牟婁郡	老人ホーム	給食	4	1 + 2
24	1996. 7.	大阪府大阪市	病院	院内給食	5	1 + 2
25	1996. 7.	大阪府大阪市	保育園	給食	7	1 + 2
26	1996. 8.	北海道千歳市	病院	院内給食	10	1 + 2
27	1996. 8.	富山県富山市	保育所	不明	3	1 + 2
28	1996. 9.	岩手県盛岡市	小学校	学校給食	218	1 + 2
29	1996. 9.	東京都府中市	焼肉店	焼肉店食事	5	1 + 2
30	1996.10.	北海道帯広市	幼稚園	給食	182	2

*調査中 平成8年10月28日現在
一部は病原微生物検出情報 (No198) による

発事例が増加し、下痢の患者（軽いもの～血便まで）では0.6～3.1%、血性下痢患者のみに限れば15-40%という高率にO157菌が検出され、HUS患者からは75%以上になるという。わが国では著者らが1984-1989年の6年間に下痢（軽いものからHUSまで）で入院あるいは外来を受診した大阪府下の5,553人の患者糞便を検査し11人（0.2%）からEHEC、O157:H7を検出しており、散発的にはしばしばみられる細菌であることが明かであった。大規模の集団発生があった1996年5月以降の発生は全国規模できわめて多数が報告されており、私たちが調査した大阪府下での発生

は堺市の集団発生と同時期（7月12～20日）に集中してみられていることもなんらかの汚染食品の流通を示唆している。集団発生例を含めた1996年4～12月間のO157菌の発生状況は全国で9,342名に達している（12月26日現在、厚生省生活衛生局食品保健課）。

3. O157菌の特徴

O157菌が危険な細菌である理由は、この大腸菌は細菌毒素でもとりわけ毒力強い志賀毒素をつくることである。この毒素はマウスに対して破傷風菌、ボツリヌス菌の毒素と同様に非常に強い

毒力をもっている。感染するとこの毒素作用によって腸管内皮細胞の破壊、血性下痢の発生、血液に入って細血管や腎臓の細胞を破壊し、強い貧血や急性腎不全さらには溶血性尿毒症症候群（HUS）などの重い症状をひきおこす。このように毒素の作用としては神経障害作用、細胞致死作用、下痢原性作用をもつことが確認されている。この毒素名はアフリカミドリザルの腎臓由来の細胞（ペロ細胞といわれる）を殺すことから来ている。これまでに6種類の毒素が確認されている。

O157：H7感染患者では血性下痢をおこすものが多く、HUSになる頻度も高い。またO157菌は100個以下程度でも感染した例があることも重要で、患者からの二次感染の危険や子供用プール、湖水などかなり希釈されても感染の危険がある。さらにO157菌はこれまで食中毒面からは安全と考えられていたマヨネーズ、アップルサイダー、ヨーグルトなどのような酸性食品（pH3～4程度）や、乾燥サラミのような食塩や乾燥した食品でも食中毒を起こした報告があることは、酸性や乾燥、食塩濃度にも抵抗性があり生き残ってしまう危険があることを示している。したがって加熱しないで喫食する牛乳や野菜、果物への二次汚染にも注意が必要となる（表2）。

STECの毒素はO157菌に寄生しているウイルス（バクテリオファージ）が毒素を産生するための能力（遺伝子；*stx*）を持っていることによって産生する。したがってこのファージが別の細菌に感染すると毒素産生の性質が移ってゆくことになる。これまでにO157菌以外の*Enterobacter cloacae*、*Citrobacter freundii*などがHUSの患者から分離されたという報告がある。今後はこのようなO157菌以外の志賀毒素（STX）産生菌の分布状況も含め厳重に監視してゆくことが必要である。

4. O157菌感染の症状

感染初期の前駆症状はわかりにくく、咳がでる、鼻水がでる、頭痛がある、元気がない、だる

表2 O157が検出された材料

わが国	牛レバー 牛モツ 牛枝肉、ブロック牛肉 牛腸内容物 ゆで麺 和菓子（くず桜） 和食弁当（漬物、マカロニサラダ） （岐阜市集団発生）おなかサラダ （盛岡市集団発生）かぼちゃサラダとシーフードソース （帯広市集団発生）ポテトサラダ
外国（食肉以外）	アップルサイダー マヨネーズ ドライサラミ ヨーグルト メロン サラダ 牛乳（未殺菌） 野菜（レタス、ポテト）
	水 湖水浴 子供用プール 鶏飼育ケージ

い、寒気がするなどの風邪ひきに似ている。この間が約4～9日で、ついで水様性の下痢があり、典型的な場合には周期的に襲う非常に強い腹痛（みぞおち～右下腹部）と水様性下痢から血性下痢をみるようになる。嘔吐することもあるが、熱は無いかあっても38℃台のことが多い。この症状が強い時には毒素が体内で多量に産生され、その影響が表れていることを意味しており重症となる危険が高い。下痢が治まり3～7日（平均5.2日）位後に浮腫や尿量の減少などの腎障害の症状があらわれる。さらに傾眠傾向、意識障害、ケイレンなどの脳症状があらわれ重篤となり、ときには致命的となる。

重症にならないためにはいまのところ「早期の確な治療」が大切である。体内で産生された毒素を除去する方法や無毒化する確実な方法はまだなく、早期の検査（血液、尿、検便等）で異常値をみつける。とくに頻回の血便とさし込む様な腹痛があるときには急いで受診する必要がある。（家庭での下痢どめやある種の鎮痛剤は症状を悪化さ

せたという報告がみられているので使用しない)

5. O 157 菌の感染予防

感染の予防法は、発生形態が経口感染の食中毒であり一般の食中毒の予防法が適用されるが、O 157 菌の場合他の食中毒性細菌と違い感染菌量がきわめて少なく、むしろ赤痢菌などの伝染病菌に近いことに注意しなければならない。家庭での食中毒は多くは台所での二次汚染と不十分な加熱が原因となっていることが多いことから食品に付けない(二次汚染しない)、増やさない(調理後すぐに食べる)、殺す(充分な加熱)を心がける。また調理前の食材中(例えば解凍時)で増殖させないことも重要である。汚染菌数が多いと以後の調理段階で二次汚染がおこりやすく、加熱でも生き残る割合が高くなるからである。

患者発生があった場合には、何度も述べるがO 157 菌の感染菌数は少なく約 100 個程度といわれ、さらに抵抗力の少ない老人ホームや保育園では赤痢菌と同じく約10 個ともいわれている(アメリカFDA, 1992)ことから、ヒトからヒトへの直接か器物を介してと考えられる伝染病的な二次感染が多く例で確認されている。なお、年少者、老人では症状が重く、致命的となることもあり、治癒後も慢性腎不全や高血圧などの後遺症が心配であることもあわせて、O 157 菌をはじめSTX産生性大腸菌(腸管出血性大腸菌; EHEC)を指定伝染病として指定した(平成8年8月6日、厚生省)。

6. 動物、食品、環境からの検出

外国では牛をはじめ家畜が感染源として疑われている。カナダでは幼稚園児と成人が酪農場を見学し、そこで飲んだ未殺菌乳が原因となった例では、そこで飼育されている健康な牛1頭の糞便からO 157 : H7を検出されている。またアメリカ、ワシントンでのメキシコ料理に使った牛肉が疑われた例では、4名のHUS患者発生があり、うち2名が死亡している。1993年にアメリカ西部ではハンバーガーによる4人が死亡した事例、1996年11月にはイギリス・スコットランドで市販の

肉入りパイを原因とした176名(29日現在)の集団発生があり、老人5名が死亡しているなど挽肉を原因とした事件が多い。

わが国では静岡県で1986-1987年の調査で国内飼育牛1頭からVT2産生O 157 : H7を検出しているが、私たちは1992年、毒素遺伝子を検出するPCR法を組み合わせた高感度な検査法を用い、国内肥育牛の26.5%からいろいろな血清型のEHECを検出し、そのうちO 157 菌は4.3%の仔牛糞便から検出されている。またO 26、O 111、O 145などこれまでわが国で集団発生の原因となった大部分の血清型も認められている。

一方、1985年7月イギリスの事例は家畜の糞便汚染を受けた野菜(レタス、ポテト)、1996年アメリカでは市販の未殺菌のアップルジュースが原因と考えられた広域発生事例が報告され、いずれも死者がみられている。これまでにO 157 菌が検出された各種の材料を表2に掲げた。

7. O 157 菌の比較

流行した原因菌の多くはO 157 : H7という抗原が確認され(血清型)、STX産生性が確認されたものばかりであるが、この菌が持っている遺伝子を比較することにより、さらに詳細に鑑別することが可能である。今回の流行株を、遺伝子を構成する塩基配列の違いを識別する数種類の制限酵素によってO 157 菌の遺伝子を切断し、そのDNAの大きさをゲル電気泳動の移動距離のパターンから比較するパルスフィールドゲル電気泳動法(PFGE)によって分類したものが表3である。集団発生の菌株がさらにグループごとに区別され、感染源の調査や患者発生の疫学的調査に利用される。今回の堺市での菌株と同一パターン(II a II b I)のものによって近隣の集団発生もみられている(表1参考)。また非常に類似した遺伝子型の菌株によって(Bグループ)多くの集団発生もみられたことがわかる。また同じ頃発生した、地理的に近くでの発生でも(例えば河内長野市と羽曳野市)別の菌株によると考えられ、また発生年月や場所が離れており、全く関係がないと思われる発生でも(例えば浦和市と堺市)同じ型の菌

表3 PFGEによる鑑別

PFGEグループ	集団発生
Aグループ	岐阜市、春日井市、河内長野市、邑久町 新見市、東城町、福岡市
Bグループ	浦和市、東京都港区、堺市、羽曳野市 京都市、和歌山県（御坊市、橋本市 日高郡、西牟婁郡）
堺型（IIaIIbI）	
	羽曳野市、京都市、御坊市、橋本市 日高郡、西牟婁郡
Cグループ	Ⅲ 三宅町 Ⅳ 境町 Ⅴ 三浦市 NC 大阪市（大正区）

厚生省中間報告より作成

によって発生していたということもわかり、疫学調査に利用されている。また別の遺伝子解析法もあるので、今回の非常に多数の患者から分離された菌株の解析結果と疫学的調査を考慮することによって、O 157 菌の実態が明かにされるであろう。

8. まとめ

O 157 感染症は外国の事例では、牛の糞便が直接、間接に食肉あるいは野菜等を汚染して発生していることが明かになっている例が多いが、わが国の事例は推定原因食がサラダなどで、その中のどの食材が原因となっていたのか、つきとめることが困難である。またこれまでの分離菌株の遺伝子解析によっても多くの型が存在し、全国的に食品、食材、水などきわめて広範囲の汚染源が推察されることからさらに詳細な調査が必要と思われる。

本菌感染の場合、感染後水様下痢が出現したときには、すでに体内で毒素が産生されており、その後鮮血をみる出血性大腸炎となり、さらにHUS、意識障害や出血など多彩な病態があらわれる。ところが単に軽い下痢症で回復する者もあり、この症状の差がどのような違いでみられるのか、また健康保菌者が存在するのか、どの程度糞便に排菌しているのか、ペットをはじめとする動物での保菌はあるのか、重症患者ではO 157 菌が

多い原因は、など解決しなければならない問題が多い。また、臨床的に抗菌剤の種類とその使用の有用性、HUSほかの重症となった患者の治療方針やEHEC感染の確実な予防法の開発なども急務である。それは病初期の症状は風邪様、水様下痢であり、このような症状は本菌感染症のみではなく、多くの細菌性下痢症でも共通してみられるので、この段階でO 157 菌感染を疑うことは困難である。しかしながら発病すれば積極的な治療法がまだみられず感染者にとって極めて危険の高い細菌と考えなければならないからである。

感染の早期確定診断はO 157 菌を糞便から検出することであるが、投薬を受けていたり、感染後急性期でも約60～70%程度の検出しかできないなど検査上も問題がある。このような場合“下痢”を訴えて受診したときに血液検査のための採血に、抗体調査用を加えO 157 抗体を測定することによって、菌が検出されない場合でも診断が可能な事例が多い。私たちがこれまで行った結果では、症状の程度に比例して下痢発現後4～5日で陽性抗体価が証明されているので、血便やHUS時にはO 157 菌感染の診断価値が高いという結論を得ている。

最後に、EHEC感染予防、発症予防対策あるいは患者の積極的な治療となる研究も実施されている。その主なものは患者体内に産生された毒素を無毒化する抗毒素の開発または毒素の除去法の開発、ペロ毒素（志賀毒素）の人体の標的細胞への結合阻害剤などの開発である。さらに最も基本的な感染予防として、O 157 菌を体内に定着させないためのワクチンの開発も考えられている。しかしながら研究が開始されたばかりであり、その成果が得られるまでの感染予防は、汚染の可能性がある食材（飲料水を含む）の十分な加熱調理（殺菌する）と二次汚染の防止（付けない）および保存中での増菌に注意し（増やさない）、患者発生のときには消毒薬、使い捨て手袋の使用、念入りの手洗い、など二次感染に注意がポイントとなる。