

腸管出血性大腸菌感染症

倉 園 久 生

キーワード：腸管出血性大腸菌，Vero 毒素

大腸菌はヒト，ウシ，ブタ等の腸管（終末小腸や大腸）に常在する腸内細菌の一種で，赤痢菌やサルモネラ菌と類縁関係にある。ヒト糞便 1 g に約 10^7 ～ 10^8 個棲息し，通常は害悪を与えない。大腸菌の中で腸管に定着してヒトに下痢を惹起するものを下痢原性大腸菌と総称し，現在までに毒素原性大腸菌（ETEC），腸管侵入性大腸菌（EIEC），腸管出血性大腸菌（EHEC），腸管付着性大腸菌（EA_ggEC），腸管病原性大腸菌（EPEC）に分類されている。

大腸菌は細胞外膜で覆われており，それに対して宿主側（ヒトや動物）は免疫抗体を産生する。細胞外膜の多糖体（O 抗原）の構造の違いにより抗原性は異なり，これまでに O 1 から O 173 まで分類されている。また，菌の鞭毛を構成する蛋白にも抗原性があり，その違いにより H 1 から H 60 に分けられている。これらの抗原性の組み合わせにより菌は分類され，疫学的に重要な指標になる。現在，日本において EHEC を一般に O 157 と呼んでいるのは日本で分離される 80% 以上の EHEC が O 抗原の 157 番目に属するからであり，他の血清型（例えば，O 111H⁻，O 26H 11，O 113H 21 等）に属する EHEC もあるので注意を要する。

EHEC が引き起こす症状は，下痢，腹痛，嘔吐等の一般的な食中毒の症状である。下痢便は赤い鮮血様である事が多く，発熱を伴う事が多い。通常は数日で快方に向かうが，時に 3～7 日経過した後，急

激に乏尿，溶血性貧血，血小板の減少をきたして意識障害を起し，溶血性尿毒症症候群や血栓性血小板減少性紫斑病へ移行する事がある。溶血性尿毒症症候群となった場合には早期に治療しなければ重篤な症状へ移行する率が高い。これらの病態の主要原因は，本菌が産生する腸管毒素（Vero 毒素；VT）である。

VT はカナダの Konowalchuk 等によって初めて報告された。彼等は下痢患者から分離した大腸菌が Vero 細胞に致死的に働く物質を産生している事を発見し，この物質を Vero 毒素と命名した。この報告の 5 年後，O'Brien 等はこの毒素活性が抗志賀毒素抗体で中和される事を見出し，この毒素を精製して志賀毒素様毒素（Shiga-like toxin；SLT）と命名した。後に，両者は同一である事が証明されたが，未だに二つの呼称が統一性なしに使用されている。本稿では，Vero 毒素（VT）の名称を使用する。

VT は大きく分けて二種類に分類される。一つはアミノ酸配列のみならず塩基配列も赤痢菌（*Shigella dysenteriae* 1）が産生する志賀毒素と全く同一の VT 1 で，抗志賀毒素抗体で中和される。もう一つは抗志賀毒素抗体では中和されないが，Vero 細胞に対する致死活性をはじめ，マウス致死活性，ウサギ結紮腸管液体貯留活性等の生物活性が志賀毒素や VT 1 と同じ VT 2 である。VT 2 には一部共通抗原を有する 4 種類の variant が報告されている。即ち，豚浮腫病由来の VT 2 vp 1 と，溶血性尿毒症症候群患者由来の VT 2 vp 2，VT 2 vha 及び VT 2 vhb である。VT 1 には数個のアミノ酸置換体が見つかった。

ていたが、VT2のような variant の報告はなかった。しかし、1994年には VT1の variantの報告があり、VT1、VT2ともに variantの増える可能性がある。

VTは酵素(毒素)活性を持つAサブユニットと細胞表面のレセプターとの結合を担うBサブユニットから構成されており、その構成比はAサブユニット1分子に対し、Bサブユニット6分子である。

VTの生物活性としては、Vero細胞やある種のHela細胞に対する細胞毒性、マウス致死活性、ウサギ結紮腸管液体貯留活性(腸管毒性)がある。志賀毒素及びVT2の細胞致死活性は標的細胞の蛋白合成の阻害により起こり、その実態は真核細胞の60Sリボソームの失活によるEF-1依存アミノアシルtRNAの結合阻害である事が報告されている。これらの毒素による真核細胞の60Sリボソームの失活はこれらの毒素が持つRNA N-グリコシダーゼ活性(28 rRNAの5'末端から4,324番目のアデノシンのN-グリコシド結合を加水分解する)によるもので、その結果、EF-1依存アミノアシルtRNAの60Sリボソームへの結合阻害が起こり、蛋白合成が阻害される。志賀毒素とVT1の分子構造は全く同一である事から、VT1の作用機構も同一であると考えられる。なお、この毒素活性は各毒素のAサブユニットが担っている。

Aサブユニットが毒素活性を担っているのに対して、Bサブユニットは標的細胞上のレセプターとの結合に関与している。VTはBサブユニットを介して細胞膜上のグリコリピッドと結合する。現在までに、VT1とVT2はグロポトリオシルセラミド(Gb3)に、VT2 vp1はグロポテトラオシルセラミド(Gb4)に結合する事が分かっている。Gb3およびGb4は、それぞれ $\text{Ga}1\alpha1-4\text{Gal}\beta1-4\text{Glucose-ceramide}$, $\text{GalNAc}\beta1-3\text{Gal}\alpha1-4\text{Gal}\beta1-4\text{Glucose-ceramide}$ という構造を持つ糖脂質である。

EHECが混入(おそらくは100~500個程度)した食物を経口的に摂取すると、菌は胃・上部腸管を通過して主に大腸に定着し、ゆっくり増殖(潜伏期は4~9日)毒素を産生する。毒素は腸上皮細胞に

取り込まれ上皮細胞を壊死させ、更に腸基底膜を通過して血流によって全身に運ばれる。毒素は受容体(Gb3糖脂質等)を持つ細胞(生体内では、おそらくは血管内皮細胞、腎尿管、神経細胞等)に結合し取り込まれて細胞を壊死させる。その結果、微小血栓を生じて尿毒症を併発したり、神経細胞の壊死では意識障害等の神経症状を呈すると考えられる。

臨床検査では早期から尿中に $\beta2$ ミクログロブリンとN-アセチルグルコサミダーゼが増加している事が多く、ついでヘモグロビンの低下、血小板の減少、血中尿素窒素、クレアチニン、LDHが高い値となる。

本菌の伝播経路はあくまでも経口感染であり、特に「糞口感染」(患者ないし保菌牛の糞便で汚染された食物を摂取する事)である。従って、患者を隔離したり特別な扱いをする必要はなく、調理人が手指および調理機材等を充分消毒し、調理食品を安全に管理すれば伝播を防ぐ事は可能である。本菌は現在のところ、特別な抗生物質耐性や消毒薬抵抗性を持っていないので、通常は70℃、1分間の煮沸で死滅し、アルコール等の一般的な消毒薬で死滅する。

EHEC感染症は1982年以降世界的に散発しているが、我が国では1990年以降年々増加の傾向にあり、特に7月から10月に集団的あるいは散発的に発生している。最近の調査では健康保菌者がいる事が分かり、また全国的な発生を考えると全国的にかなり蔓延し汚染が進んでいると推察される。EHECによる食中毒はその潜伏期の長さゆえに、多くの事例において原因食品の特定が困難で、患者数の増大を招く原因にもなっている。

最後に、本年、岡山医学会会員(武田先生;元岡山大学医学部公衆衛生学教室教授、現井原市立病院長、岸本先生;岡山労災病院、金谷先生;国立岡山病院、横田・小熊両先生;岡山大学医学部細菌学教室)による本菌感染症に関する興味深い論文(Wataraki, S., K. Yokota, Tana, T. Kishimoto, T. Kanadani, K. Taketa, K. Oguma: Relationship between susceptibility to Hemolytic-Uremic Syndrome and levels of globotriaosylseramide in human sera. J. Clin. Microbiol. 39: 798-800,

2001) が出版されたので紹介する。著者等は、本菌感染症の35例の患者血清中の Gb 3 濃度を測定し、溶血性尿毒症症候群に移行した患者血清中の Gb 3 濃度が、無症状や下痢症に留まった患者の血清中の Gb 3 濃度に比べて有意に低い事を報告している。こ

の報告は本菌感染症が疑われる患者に対する早期の治療指針を立てる上での新たな検査法を提唱しており、臨床的に大変興味深い論文であるので、会員の皆様に御一読をお勧めする。