

志賀毒素産生性大腸菌と溶血性尿毒症症候群

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 主任教授

伊 藤 秀 一

はじめに

1996年、大阪府堺市において、汚染されたカイワレ大根により約1万人が志賀毒素産生性大腸菌(Shiga-toxin-producing *E. coli*: STEC)に感染するという世界最大の集団感染が発生した。当時、日本小児腎臓病学会は「腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断・治療のガイドライン」を緊急に上梓した。2011年4月に北陸地方において、汚染されたユッケにより180人がO111に感染した。34名がHUSを発症し5名が死亡した。奇しくも、同時期の2011年5月に、ドイツを中心とした多数の欧州の国で、汚染された芽野菜によるO104:H4の大規模集団感染が発生した⁽¹⁾。この惨禍により、ドイツ国内では3,842名が感染し、855名がHUSを発症し、53名が死亡した。この2つ事例は、従来の集団感染よりHUSの合併率と死亡率が高かった。また、欧州のO104:H4は、従来の腸管出血性大腸菌ではなく、腸管凝集接着性大腸菌(enteroaggregative *E. coli*)という近年発見された新たなタイプ大腸菌であり、さらに志賀毒素のみならずESBLを産生する新たな特徴を有していた⁽¹⁾。これらの事例を機に、わが国でも2013年に新たな溶血性尿毒症症候群のガイドラインが作成された⁽²⁾。本稿ではSTECによるHUSと本ガイドラインについて概説する。

1. 志賀毒素産生性大腸菌感染症(STEC)の特徴と現状

腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC)は志賀毒素(Shiga toxin: STX, ベロ毒素 Vero toxin: VTとも呼ばれる)を

産生し、下痢、血便、腹痛などの腸炎症状をおこす。STXを産生するEHECは、かつてはベロ毒素産生性大腸菌(Vero toxin-producing *Escherichia coli*: VTEC)とも呼ばれていたが、最近では志賀毒素産生性大腸菌(Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: STEC)と呼ばれるようになった。STEC患者を診察した際には、STECが「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(通称: 感染症法)」で3類感染症に指定されているため、症状の有無にかかわらず、保健所長に直ちに報告する義務がある。

STECは食品等を通じて感染することが多く、わが国では生または加熱不十分な牛肉、牛レバー、ハンバーグ等が感染源として認識されてきた。しかし、諸外国ではむしろ、汚染された水、汚染された野菜(サラダ、漬物、芽野菜等)等が感染源となることが多い。また、水やスプラウトを介した感染は、牛肉を介した感染に比較し大規模になりやすい(表1)。2011年の欧州の大規模集団感染の事例は、芽野菜(フェヌグリーク)が原因と推定されている⁽¹⁾。実は、1996年の堺市大規模感染もカイワレ大根の可能性が高いことが、後に厚生労働省から米国の著明な疫学雑誌に発表されている⁽³⁾。ちなみに、わが国の感染者数及びHUS患者の発生数については、生レバーやユッケの規制後も減少していない。国立感染症研究所の感染患者報告に基づくところ、わが国では年間約4,000人のSTEC感染症患者が発生し、うち腸炎症状を呈する有症状者は約2,500人で、さらにHUSを合併する患者は年間約100人程度である。一般的には、STEC感染患者の1~10%がHUSを合併するとされている。

大腸菌の血清型は、細胞壁を構成する糖脂質抗原である約180種のO抗原、さらに鞭毛を構成する蛋

表1. 志賀毒素産生性大腸菌による集団感染事例

場所	年	患者数	HUS 患者数	死者数	起因菌	経路	Pubmed
USA	Mar-92	700	45	3	O157:H7	hamburger at fast food restaurants	7933395
Japan	1995	9492	121	3	O157:H7	radish sprouts	10221032
Scotland	1996	633	2	0	O157:H7	sewage drinking water	8885663
Scotland	1996	512	>22	17	O157:H7	meat from one shop	11467789
USA, NY	1999	1000	>11	2	O157:H7	well water	10506035
Canada	2000	2300	27	7	O157:H7	drinking water	12638998
Canada	2001	521	22	2	O157:H7	minced beef and caribou	7747090
Japan	2011	181	34	5	O111:H8	raw beef	—
Germany	2011	4321	852	51	O104:H4	sprouts	21693628

白質抗原である53種のH抗原のO:Hの組み合わせで表記される。わが国のSTEC感染の約7割はO157:H7によるもので、本菌は約50-100個という少数でも腸炎を発症させる。O157:H7について、O26、O103、O111が多い。一方、2011年に欧州の大規模集団感染の起因菌の血清型はO104:H4であったが、この細菌は殆どがSTXを産生しないとされてきた腸管凝集性大腸菌 (enteroaggregative *Escherichia coli*, EAEC) に分類され、かつSTX2をコードするプロフェージや多剤耐性遺伝子 (Extended Spectrum β -Lactamase: ESBL) 等が付加された特殊な病原性大腸菌であった⁽⁴⁾。志賀毒素を産生する腸管凝集性大腸菌による大規模集団感染は人類史上初めてであり、本菌は通常のSTEC感染を遙かに凌駕する頻度でHUSを発症させ、かつ多数が死者を発生させたため、感染が収束するまで3カ月余にわたり欧州を震撼させた⁽¹⁾。

STEC感染症の確定診断には、患者の便等からの分離証明が必須である。しかし、O157:H7の分離に用いられるソルビトールを含む培地では、O157:H7以外のSTECを検出できない。そのため、米国のCDCは、便中STX検査を便培養と同時に施行する事を推奨している。逆に、A群赤痢菌のようにSTEC以外のSTX産生菌も存在するため、便中STXの検出だけではSTEC感染を確定できない。また、血清中O抗原凝集抗体や抗STX抗体陽性の証明のみでも、STEC感染症を確定診断できない。ただし、HUSを発症した患者に限っては、STECの分離

培養がなされなくとも、便中STXの検出や血清中O抗原凝集抗体の確認のみでも、STEC感染症と診断してよい事になっている。これは、わが国ではHUSの起因菌としてSTECが主であることと、抗菌薬を投与されたことで、便からSTECを分離できない場合を考慮した対応である。また、STECによる腸炎では、腹部CTや腹部超音波検査で、回盲部から下行結腸の壁肥厚や拡張、虫垂の描出などが特徴的であり、STEC感染症を疑う所見として有用である。

2. 志賀毒素の特徴とSTEC-HUSの発症機序

STECが産生し分泌するSTX1は、志賀赤痢菌が産生する志賀毒素と同一である。しかし、さらにHUSを合併する殆どのSTECは、アミノ酸配列がSTX1とは一部異なるが毒性が遙かに強いSTX2 (VT2とも呼ばれる) を産生している。そして、これらの菌の多くはSTX1とSTX2の両方を産生することが多い。STXはAサブユニット1個とBサブユニット5個から構成される。Bサブユニットは細胞への結合に使用され、Aサブユニットのみが細胞表面のGb3受容体 [globotriosylceramide 3 (Gb3) receptor, CD77] を介して細胞内にエンドサイトーシスされる。細胞内に侵入したAサブユニットは、60SリボゾームRNAの4324番目のアデニンに作用し糖鎖を切断することで、アデニンを切り出す作用を持つ。その結果、アミノアシルtRNAはリボゾームに結合出来できなくなり、アミノ酸の伸張が不可

能になり、リボゾームでの蛋白合成が阻害され細胞傷害や細胞死を惹起する⁽⁵⁾。

Gb3は血管内皮細胞に多く発現しているが、とりわけ腎臓(糸球体内皮細胞、尿細管上皮細胞)、中枢神経、消化管に発現が多いため、STXの毒性はこれらの臓器に強く発現する。腎臓では、皮質壊死、糸球体内血栓、内皮細胞腫大や内皮下腔の開大、さらにメサンギウム融解等の特徴的な所見が観察される。STXはリボゾーム障害によるGb3受容体発現細胞の障害や細胞死を惹起するが、同時に炎症反応を惹起し病態形成に深く関与する。STXは血管内皮細胞や単球からのIL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α などの炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導し、さらに血管内皮ではIACM-1、VCAM-1、E-selectinなどの細胞接着因子の発現を増強させる。また、STXによる血管内皮でのトロンボモジュリンの発現、ADAMTS-13活性の低下、補体の活性化、活性酸素の産生なども内皮障害に関与し、HUSにおける血栓形成を助長してと考えられている^(6,7)。

3. STEC-HUSの症状と診断

HUSは臨床的には以下の3主徴をもって診断される。

- 1) 溶血性貧血(破碎状赤血球を伴う貧血でHb 10g/dL未満)
- 2) 血小板減少(血小板数15万/ μ 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。血清クレアチニン値は小児腎臓学会の基準を用いる)。

その他の合併症として、中枢神経症状(意識障害、痙攣、頭痛、出血性梗塞等)、消化器症状(下痢、血便、腹痛、腸管穿孔、腸狭窄、直腸脱、腸重積、膵炎等)、循環器症状(心筋傷害、心不全、不整脈)、DICなどがある。

また、診断に際して、STECの分離培養、便志賀毒素、便O157抗原、血清O157 LPS抗体の迅速診断を確定診断の補助とするが、これらの検査が陽性にならない患者や消化管症状が乏しい患者も一部に存在することには注意が必要である。逆に、消化器症状を伴う患者の診療時には、常にSTEC-HUSの可能性を考慮に入れるべきである。

鑑別診断としては、STEC-HUS以外の血栓性微小血管障害症(thrombotic microangiopathy: TMA)

があげられる。TMAは、溶血性貧血、血小板減少、血小板血栓による臓器(特に腎)機能障害の3主徴を示す病理学的診断名であり、多くの原因疾患を含む(表2)。STEC-HUSと鑑別すべき、代表的な2疾患として溶血性尿毒症症候群(HUS)と血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)があげられる。STECが関与しないHUSはHUSの約10%を占め、非典型HUS(atypical HUS: aHUS)と呼ばれる。そのため、STEC-HUSの診断にはTTPとaHUSの除外が必要である。そのためSTEC感染の確定のための検査をすすめるとともに、ADAMTS13(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs)の測定によりTTPの鑑別を行う。ADAMTS13が10%未満の場合、TTPと診断される、また、aHUSの可能性も検討する。注意すべきは、aHUSであっても消化管症状を呈する事が少なくないため、単純に消化器症状イコールSTEC-HUSと考えることである。

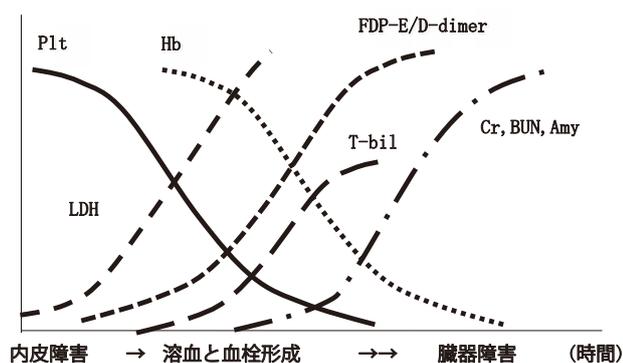
表2 血栓性微小血管障害の原因疾患

1) 感染症
・志賀毒素産生性大腸菌(STEC)
・肺炎球菌感染症
・その他: HIV、インフルエンザウイルス、百日咳
2) 補体制御因子異常症
・補体蛋白の遺伝子変異: H因子(CFH)、I因子(CFI)、トロンボモジュリンmembrane cofactor protein(MCP, CD46)、C3、B因子(CFB)
・後天性: 抗H因子抗体
3) コバラミンC代謝異常症
4) DGKE(diacylglycerol kinase ϵ)異常症
5) 血栓性血小板減少性紫斑病(抗ADAMTS13抗体、Upshaw-Schulman症候群)
6) その他
・骨髄移植、抗腫瘍薬(マイトマイシンC、ゲムシタビン、抗VEGF抗体など)
・放射線治療
・移植、免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムスなど)
・妊娠関連(HELLP症候群)
・自己免疫疾患・膠原病(SLE、抗リン脂質抗体症候群など)
・悪性腫瘍関連(胃癌、悪性リンパ腫など)
・薬剤性(抗血小板薬: チクロピジン、クロピドグレル、キニーネなど)

臨床検査で最初に変化するものは、血小板減少、溶血と消化管由来のLDHの上昇である。なかでも、HUS以外の疾患では著明なLDHの上昇（HUSの多くは1,000IU/Lを超える）は稀である。血小板減少とLDHの上昇に続いて、溶血性貧血や腎機能障害が出現する（図1）。また、腹部超音波やCTによる消化管壁の強い浮腫や超音波上の腎臓の輝度亢進も本症に多くみられ診断の補助となる。

また、HUS脳症の診断基準は、1) けいれん、または意識障害を生じ、頭部CTまたはMRIで異常所見（両側深部灰白質病変またはびまん性脳浮腫）。もしくは2) 意識障害 [Japan Coma ScaleでII-10以上、Glasgow Coma Scaleで13点以下] が24時間以上持続することである。

図1. TMA発症初期における検査所見の推移



4. STEC-HUSの治療

1) HUS発症前の治療

a. 抗菌薬

STEC感染患者への抗菌薬投与は、菌体から毒素や病原性ファージが放出される可能性があり、米国の診療ガイドでは推奨されていない。実際、O157:H7感染患者を対象とした複数のコホート研究では、抗菌薬投与群は、非投与群と比較して、HUSが高率に発症したと報告されている。一方、日本国内では、抗菌薬、特にホスホマイシンを下痢の発症初期に投与された患者では、HUSの発症率が非使用者に比べ低かった⁽⁸⁾。さらに、2011年の欧州におけるO104:H4集団感染時には、複数の抗菌薬が併用投与された患者では、抗菌薬を一切投与されなかった患者と比較して、痙攣の発生率、外科治療の介入率、死亡率が有意に

低かった⁽¹⁾。

しかし、メタ解析では、HUS発症前もしくは発症早期の抗菌薬治療は、HUSの発症率に影響しないと結論付けられている⁽⁹⁾。そのため、適切にデザインされたランダム化比較試験による検証が必要である。そのため、ガイドラインでは推奨グレードを提示しなかったが、わが国の実臨床ではホスホマイシンやセフェム系抗菌薬が使用されることも多い。実際に、冒頭の欧州の集団感染時には多剤の抗菌薬が使用された患者においては死亡例が1名もいなかったことから、特定の状況においては、臨床的有用性があるものと推定される⁽¹⁾。

b. 輸液療法

HUS発症前に下痢・嘔吐・腹痛などの消化器症状を呈するSTEC感染症患者に対して、積極的に等張性輸液製剤により治療介入する事は、急性腎傷害（乏・無尿）の予防や透析療法の回避をもたらす事が、ランダム化比較試験を含む研究で証明されており、推奨されている^(10,11)。これは、脱水などによる血管内容量の減少を防止し、腎前性腎不全の予防することで、腎保護を期待した治療である。この場合、等張性輸液製剤を用いる事が重要である。急性期の無尿や透析療法は、慢性期の腎後遺症の危険因子であり、長期的腎予後の見地からも乏尿、無尿の予防は重要である。さらに、乏尿、無尿は脳症の危険を減らす事も知られており、間接的に神経学的予後の改善をもたらす可能性もある。一方、HUS発症後の乏・無尿期の過剰な輸液は、高血圧、肺水腫、うっ血性心不全、電解質異常などの合併症を引き起こすため、尿量+不感蒸泄量+便等による水分喪失量を一日の輸液量の基本とする。

2) HUS発症後の対症療法

a. 輸血療法

急性期のHUSにおいて、Hb 6.0g/dL以下貧血を発症した際に濃厚赤血球を輸血する。急性期に輸血した赤血球の多くは溶血するため、過剰輸血は、うっ血性心不全、肺水腫、胆石などの原因となる。末梢血Hb値を正常化させる必要はなく、Hb 8-10g/dLを目標とする。血小板輸血は、血栓形成を促進させ、病態の悪化をもたらす可能性もあり、出血傾向が問題となる場合や手術や侵襲的処

置が必要な場合以外は避ける。

b. 急性腎障害への透析療法

内科的治療で管理できない、乏尿（尿量0.5mL/kg/hr未滿が12時間以上持続）、尿毒症症状、高K血症（6.5mEq/L以上）、低Na血症（120mEq/L未滿）、代謝性アシドーシス（pH 7.20未滿）、肺水腫、うっ血性心不全、高血圧などは、透析療法の適応である。また、実臨床の現場では、腎機能低下のために安全に水分（輸液、輸血、治療薬）を投与できない場合も透析の適応となる。透析は血液透析、腹膜透析のどちらでも良いが、わが国では急性期は血管内容量の管理が容易なため前者が選択される事が多い。HUS発症後に血清Cr値が年齢性別毎の中央値の2倍以上となった場合は、早晚透析療法が必要になる可能性が高い。さらに、脳症を発症あるいはその疑いがある患者は、重篤な経過も想定される。そのため、これらの条件を満たす患者については、血液浄化療法や集中治療が可能な施設に早期に紹介すべきである。

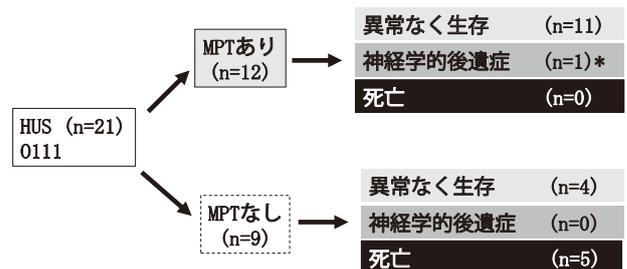
c. 脳症への治療

STEC-HUSに合併する脳症は、稀少かつ予後不良な疾患でありランダム化比較試験や症例対照研究が過去に存在せず、エビデンスレベルの高い治療法は存在しない。そのため、インフルエンザ脳症などに広く行われている、支持療法がもっとも重要である。呼吸と循環を安定した状態に維持するための全身管理、脳浮腫・けいれんの治療を目的とした中枢神経症状の管理を並行して行う。また、低Na血症を含む電解質異常や低血糖にも注意する。頭蓋内圧亢進には、鎮静と高浸透圧療法（グリセロール）を行う。マンニトールは腎排泄性の薬物であり、急性腎不全を増悪する危険性があり推奨されない。重症例では頭蓋内圧モニタリングを考慮し、高体温には冷却して解熱を図る。必要に応じ透析療法等で体液異常も補正する。

HUS脳症に対する積極的治療として、メチルプレドニゾンパルス療法（methyl-prednisolone pulse therapy；MPT）と血漿交換療法（plasma exchange；PE）がある。しかし、ステロイド薬については、適切なランダム化比較試験等により有効性を検討した報告は少なく、無効であるという報告も多い。一方、2011年の富山県でのO111

集団感染時には、ステロイドパルス療法の有効性の可能性が示された。HUS脳症患者21名中12名にMPTが施行され、11名は神経学的後遺症なく退院し、1名は後遺症を残したが死亡例はなかった。しかし、MPTを施行されなかった患者では9名中、4名は後遺症なく回復したが5名が死亡した。多変量解析でも、MPTの有無が死亡に最も影響する因子であった（ $P = 0.046$ ）⁽¹²⁾（図2）。HUS脳症は予後不良な経過をとることも少なく、確立された治療法がないため、有効性のエビデンスは未確立だが、神経学的・生命学的予後が不良と推定される患者には、安全性を確認の上でMPTを選択してもよいと考えられる。なお、MPTについては、今後のさらなる症例データの集積とその解析が重要な課題である。本ガイドラインでは、「推奨グレード該当せず」としたが、今後の改定では推奨度の上昇が予想される。

図2. HUS脳症へのステロイドパルス療法（MPT）の有効性



Takanashi J, et al. Neurology. 2014 ; 82 : 564-72

一方、HUS脳症に対する血漿交換療法については、少数例での後方視的検討に留まり、有効という報告も無効という報告も混在する。そのため、本ガイドラインでは「推奨グレード該当せず」とした。しかし、重症のHUS脳症の患者には安全性を確認の上、同療法の施行を検討しても良いとした。その際には、十分な治療経験を持つ施設において、溢水状態の悪化予防のために血液透析療法を併用して行うことが望ましい。

d. STEC-HUSと後遺症

HUSは急性疾患であるが、後遺症にも配慮する必要がある。腎後遺症としては、アルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧が挙げられる。HUS患者の約20-40%は慢性腎臓病に移行するため、

透析療法を必要とした患者は長期にわたり経過を観察されるべきである。さらに、消化管後遺症(胆石、慢性膵炎、大腸狭窄等)、糖尿病、神経学的後遺症、認知行動障害等の腎外後遺症が残ることもある。発症後、最低限5年間は定期的に経過観察すべきであり、何らかの障害が残存する場合は成人への移行を含め長期管理が必要である。

おわりに

2013年に発表されたHUSの診療・治療ガイドラインの治療上の要点と本疾患の概要について解説した。しかし、実際にはHUSは稀少な急性かつ予後不良な疾患であり、治療に関する高いエビデンスは不足しているのが実情であり、今後の継続的な改訂の努力が必要である。本ガイドラインは実臨床での使いやすさにも配慮し作成した。是非、お手元に置いて頂き、御一読頂ければ幸いである。

〔参考文献〕

1. Menne J, Nitschke M, Stingele R, et al. EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uremic syndrome: case-control study. *Br Med J* 345: e4598, 2012
2. 五十嵐 隆, 他. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン 東京医学社, 2013 http://www.jspn.jp/file/pdf/20140618_guideline.pdf
3. Michino H, Araki K, Minami S, Takaya S, Sakai N, Miyazaki M, Ono A, Yanagawa H. Massive outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in schoolchildren in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. *Am J Epidemiol.* 1999;150 :787-96.
4. Jandhyala DM, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4: an emerging pathogen with enhanced virulence. *Infect Dis Clin North Am.* 27:631-49, 2013
5. Mayer CL, et al. Shiga toxins and the pathophysiology of hemolytic uremic syndrome in humans and animals. *Toxins (Basel).* 4 :1261-87, 2012
6. Taylor CM, et al. Laboratory model of toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 55:1367-74, 1999
7. Noris M, et al. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 8 :622-33, 2012
8. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, et al: Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* 52: 357-362, 1999
9. Safdar N, Said A, Gangnon RE, et al: Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 288: 996-1001, 2002
10. Ake JA, Jalacic S, Ciol MA, et al: Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: Association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* 115: e673-80, 2005
11. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, et al: Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *JAMA* 165: 884-889, 2012
12. Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, Miyawaki T, Okabe N, Sata T, Mizuguchi M. Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 *E coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology.* 2014 ; 82 : 564-72