

2. 人の腸管出血性大腸菌 O157 感染症の治療

相 楽 裕 子 (横浜市立市民病院 感染症部)

腸管出血性大腸菌 O157 感染症の大規模集団発生が日本中を恐怖に陥れたのは 1996 年であった。その後様々な予防対策が講じられ、大規模な集団発生はみられなくなったが、依然として散発例や小規模な集団事例が発生している。今日の国際化した食品流通機構を考えれば食中毒として発生する O157 感染症の根絶は困難であり、今後ともこのような傾向は続くものと考えられる。ここでは人の O157 感染症の臨床像と治療について述べる。

臨 床 像

O157 感染症の臨床像は腸管病変のほかに Verotoxin (VT) による重篤な合併症を伴う点に特徴がある。典型的な出血性腸炎では強い腹痛を伴うが高熱を伴わず、便性ははじめ水様性であるが極期には鮮血便となる。腸重積や虫垂炎症状がみられることもある。腸炎発症数日から 1 週間後に溶血性尿毒症症候群 (HUS) や脳症、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を引き起こすことが知られている。高齢者や小児では合併症を起こしやすく、死亡することがある。従って、血便、強い腹痛、尿蛋白陽性、白血球数増加などがみられる急性腸炎では本症を疑う必要がある。

確定診断は糞便培養による VT 産生性大腸菌の確認であるが、糞便から直接 O157 あるいは VT を検出する迅速診断法も利用できる。糞便から直接 VT を検出する迅速診断法は 3 時間を要し医師がベッドサイドでできる簡便なものではない。O157 に限っては LPS を検出するラテックス法やイムノクロマト法がある¹⁾。O157 は下痢発症後数日で検出されなくなることが多く、また、抗菌薬が開始されれば大部分は 2 日以内に排菌は停

止する。このような場合には O157 に対する血清抗体の測定によって診断する。なお、3 類感染症としての届け出は集団発生を除いて、菌が発育し、かつ VT が確認された場合に行う。

治 療²⁾

1. 対症療法

チフス性疾患を除いて感染性腸炎は一般的に自然治癒傾向が強い。従って、治療においては輸液、食事療法、対症薬物療法が最優先する。特に、O157 感染症では止瀉薬や蠕動抑制薬は病原体や毒素の排出を遷延させるので原則として使用を避ける。ただし、腹痛、心窩部痛が強い場合には短期間禁食とした上でブチルスコポラミンを用いる。さらに腹痛が激しい場合にはペンタゾシンなどの非麻薬系鎮痛薬を必要とすることがある。悪心や嘔吐が激しい場合メトクロプラミドやドンペリドンを用いる。病原菌の増殖抑制、腸内細菌叢回復のため、生菌整腸剤、乳酸菌製剤、ヨーグルトなどを薦める。動物実験では生菌整腸剤の予防投与では O157 の増殖および下痢の発症を抑制することができるが、感染後では増殖抑制効果は 1/10 程度だったという報告がある³⁾。

2. 抗菌薬療法

1) 抗菌薬療法の方針

1997 年 8 月 21 日厚生省が発行した「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌 (O157 等) 感染症治療の手引き (改訂版)」では、抗菌薬治療について、「O157 感染症による下痢症は細菌感染症

表 1 抗生物質の投与開始日別 HUS^a 発生率 (有症者1,271例)⁴⁾

開始日	総数	平均年齢±SD	HUS (%)	HUS平均年齢	死亡	p 値 ^c
投与群 ^b	1,185	8.14±8.05	178 (15.02)	7.09±7.78	5	0.031
1-3	827	8.37±8.83	104 (12.58)	7.54±9.35	2	0.004
4-6	285	7.83±5.73	54 (18.95)	6.41±3.89	3	0.340
7≤	68	6.68±6.29	18 (26.47)	6.83±6.98	0	0.916
非投与群	86	7.42±8.62	21 (24.42)	5.19±2.82	0	—
合計	1,271	8.09±8.08	199 (15.66)	6.87±7.44	5	

^a; 主治医判断, 不完全例を含む

^b; 第1病日は下痢, 発熱等何らかの症状出現日

^c; χ^2 検定は非投与群との比較

であるので, 適切な抗菌剤を使用することが原則であり, 厚生科学研究事業で行われた全国調査では, 抗菌剤を使用した群の中で早期投与された者ほど HUS の発症率が低かったとの結果が報告されている (表 1)⁴⁾。ST 合剤等を使用した場合に HUS が悪化した例や抗菌剤の使用の有無により臨床経過に有意な差がなかったという報告があることから, 欧米等では抗菌剤の使用に懐疑的な意見があり, 世界保健機関 (WHO) 等においても検討課題として取り上げられている。抗菌剤が菌を破壊することによって菌からのペロ毒素放出が増加したという試験管内での実験結果から, 患者への抗菌剤の使用は腸管内で増殖した菌を破壊して症状を悪化させるのではないかとの理論的懸念も指摘されているが, 臨床結果との関係は明確でない。したがって現時点では, 抗菌剤の使用については上記内容を念頭に置いて, 実際の臨床現場の状況を踏まえながら主治医が判断して対応すればよい」としている。使用抗菌剤として小児にはホスホマイシン (FOM), ノルフロキサシン (NFLX), カナマイシン (KM) のうち 1 剤を, 成人にはニューキノロン薬, FOM のいずれかを 3~5 日間経口投与することを薦めている。

2) 抗菌薬療法に対する反論とその評価²⁾

上記のように, 海外においては抗菌薬は臨床経過を軽減できず, 症状の改善に効果があるとはいえないとするものが多い。使用された抗菌薬は ST 合剤, エリスロマイシン, アンピシリン, ゲンタマイシン, メトロニダゾールなどであり, 特に

ST は症状を悪化させ, HUS の危険を高めるとしている。その理由として, ①抗菌薬による腸内細菌叢の排除が O157 の増殖を招き, VT の産生と腸管からの吸収を促進すること, ②抗菌薬の菌体細胞に対する溶菌あるいは致死的作用によって VT が大量に遊離されることを挙げている。

上記①に対しては, 細菌性赤痢に対するニューキノロン薬投与例についてのデータがある。レボフロキサシン (LVFX) の 5 日間投与では, 赤痢菌は開始翌日には消失し, 下痢の改善とともに糞便中嫌気性菌総数は 3 日後には正常域まで回復した。5 日後には $10^2/g$ 程度減少したが, すぐに回復しており, 影響は少ない (図 1)⁵⁾。下痢症に投与されたデータではないが, FOM の 4 日間経口投与では, 嫌気性菌総数は $10^{10}/g$ から $10^9/g$ へと軽度減少したに過ぎない。つまり, 使用される抗菌薬による相違があり, ニューキノロン薬, FOM ともに 4~5 日間投与では腸内細菌叢への影響は少ないと考えられる。

さらに②については, 細胞壁合成阻害を作用点とする FOM の添加により菌が死滅する際に大量の VT を遊離し, HUS を誘発する危険があるとの報告があるが⁶⁾, 臨床的印象とは合致しない。成人の腸内容物模擬培地での実験によれば, O157 単独培養の場合には FOM 添加によって大量の VT が遊離するが, *E. coli*, *B. fragilis* など大腸内優位常在菌 6 菌種を加えることによって毒素産生が強く抑制され, 嫌気性菌が産生する脂肪酸類, 酢酸, プロピオン酸, 正酪酸, 乳酸などが主な抑制因子と判明した (図 2)⁷⁾。実際, 竹田らの報告で

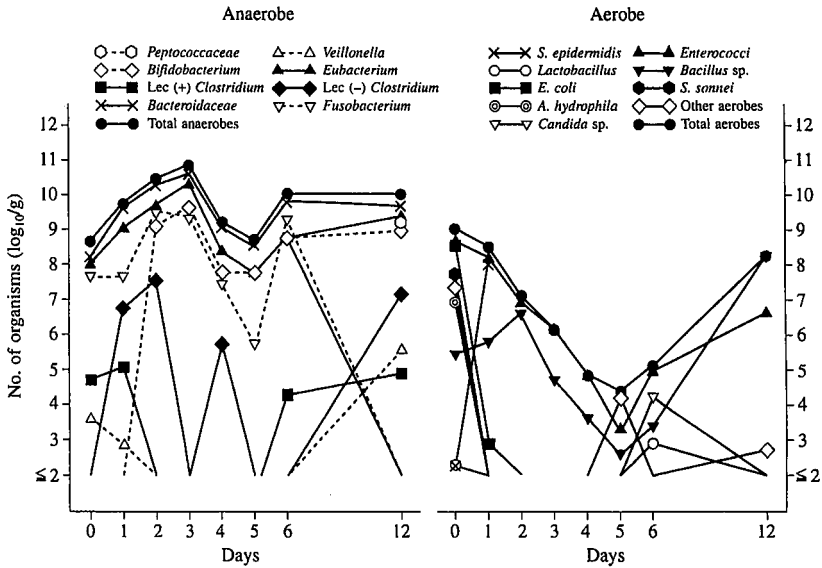


図1 LVFX投与による腸内細菌叢の変動⁶⁾細菌性赤痢

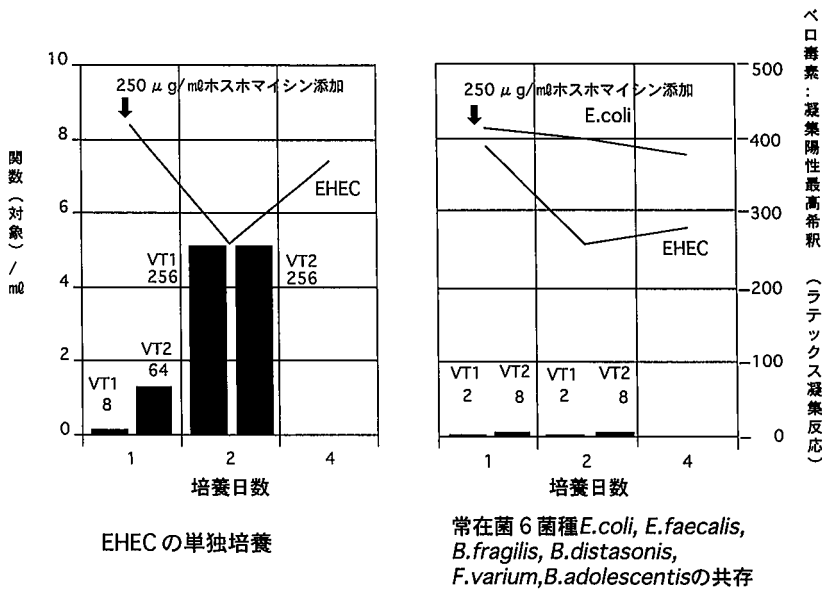


図2 大腸内優位常在菌共存によるペロ毒素の抑制⁷⁾

は病初期の抗菌薬投与例で HUS 発症率が低いという結果であった⁴⁾。無菌マウスを用いた動物実験では感染後 6 時間後までの FOM あるいは NFLX 投与開始では生存率 100%であったが、12 時間以降では 0%であった⁸⁾。

3) 薬剤感受性と組織移行

感染性腸炎の場合には原因菌に対する試験管内薬剤感受性試験の結果が生体内効果に結びつかないことがしばしばあるが、少なくとも、試験管内ではどの薬剤の抗菌力が優れているか、あるいはどの薬剤に耐性率が高いかを知っていることは必

表 2 VTEC20株に対する 8 薬剤の MIC 分布 (n=20*)⁹⁾ より改変

抗菌薬	MIC ($\mu\text{g/ml}$)**						糞便中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
	好気的条件			嫌気的条件			
	抗菌域	MIC ₅₀	MIC ₉₀	抗菌域	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
CP	1.56-3.13	1.56	3.13	0.78-1.56	0.78	1.56	不明
TC	1.56->100	3.13	50	0.78->100	1.56	25	不明
MINO	1.56-12.5	3.13	6.25	0.78-3.13	1.56	3.13	20~25
KM	3.13-6.25	3.13	6.25	25-100	50	50	1,354~14,612
FOM	3.13-25	6.25	12.5	0.78-6.25	1.56	3.13	197~605
NFLX	≤ 0.025 -0.2	0.1	0.1	≤ 0.025 -0.2	0.1	0.2	102~960
ABPC	1.56->100	3.13	>100	0.78->100	1.56	>100	<0.2
CCL***	1.56-25	3.13	6.25	1.56-12.5	3.13	6.25	<0.5

*; 0157: H7 17株, 026: H11 1株, 026: H32 1株, 0111: H- 1株

**; 37°C18時間培養, 接種菌量 10^8 CFU/ml

***; cefaclor

要である。O157 に対する各種抗菌薬の試験管内抗菌力測定成績の例を表 2 に示す⁹⁾。治療薬として推奨されているものの中で, NFLX に代表されるニューキノロン薬は抗菌力が最も強く, 好気性条件, 嫌気性条件での結果に差はみられない。FOM は好気性条件よりも嫌気性条件下で抗菌力が増強され, 逆に KM は嫌気性条件下で抗菌力が低下する。FOM に対する高度耐性株が報告されている¹⁰⁾。

組織移行も重要な問題である。ニューキノロン薬は一般的に血中濃度に比べて組織移行が良好であり, KM は経口投与では腸管から吸収されず, FOM は経口投与された場合は糞便中への移行は良好である。

4) 治療の実際

厚生省ガイドラインでは病初期における抗菌薬の使用を原則的に推奨しているが, O157 感染症の確定診断には少なくとも 2 日以上を要し, 初診時には残念ながら臨床診断しかできない。O157 に限っては 5~10 分で糞便から直接 LPS を検出するラテックス法やイムノクロマト法が利用できるが, 感度や特異性に問題がある¹¹⁾。O157 に限らず, 1 日 10 回以上の下痢回数, 血便, 38°C 以上の発熱, 強い悪心・嘔吐・腹痛などがみられる重症の感染性腸炎では, 患者の症状緩和と周辺への二次感染防止のため病初期に empiric therapy として抗菌薬を使用することが一般的である。したがって,

この段階で O157 を念頭に置いて抗菌薬を選択することになる。我々は成人ではニューキノロン薬か FOM, 小児では FOM を選択している。投与期間は 3 日間である。

菌が確定した場合には, 厚生省ガイドラインに基づいて抗菌薬を経口的に投与する。投与期間は 3~5 日間であるが, 開始 2 日後にはほとんど菌が陰性化することと腸管の自浄作用を考慮すれば 3 日間で十分と考えられる。耐性菌があるので, 薬剤感受性試験の結果確認と臨床経過の観察が必要である。まれに排菌持続あるいは再排菌がみられるが, 症状がなく, 就業上の制限がない限り, 経過観察のみとする。抗菌薬療法を繰り返すことによって腸内細菌叢が乱され, 除菌が遅れる可能性があるためである。

3. VT 吸着剤療法¹¹⁾

O157 感染症では菌が産生する VT によって発症するため, 病初期に腸管内の毒素を吸収することができれば HUS や脳症などの重篤な合併症を防止することができる可能性がある。VT の B サブユニットは標的細胞表面のレセプターであるグロボトリオシルセラミド (Gb3, 血液型 Pk 抗原) に対する結合部分である。Gb3 は腸, 腎, 脳をはじめとする毛細血管内皮細胞表面に存在する。Armstrong らは, 珪藻土から産生した二酸化シリコンに Gb3 と同じ構造をもつ Pk 抗原の糖鎖部

分 (Pk トリサッカライド) を結合させたもの (Synsorb-Pk) が特異的に VT を吸着することを発見した。その後これを用いて健康成人に対する 7 日間投与を行った結果、糞便中回収率は 25~50%、回収されたものも投与前のものと同様の VT 中和活性をもつことを示した。カナダ国内では第 2 相、第 3 相臨床試験が行われている。我が国でも臨床試験に備えて各種試験管内試験が行われ、食物や糞便による VT 吸着効果に対する影響はないこと、併用が予測される 3 種の抗菌薬 (FOM, KM, NFLX) 共存下でも VT 吸着効果に影響はなく、また、Synsorb-Pk の非特異的吸着による抗菌効果の低下がみられないことも示され、1997 年 4 月から発病 4 日以内の小児患者に対する臨床試験が実施された。6 カ月から 15 歳までの 128 例に 0.5 g/kg を 1 週間投与、O157 が確認された 86 例中 4 例に HUS が発現、このうち 2 例は投与開始 2 日以内に発症したという¹²⁾。未だ認可には至っていない。

要 約

腸管出血性大腸菌 O157 による臨床像は出血性腸炎、腸重積、虫垂炎症状と合併症としての HUS や脳症、血栓性血小板減少性紫斑病である。確定診断は通常糞便培養による VT 産生性大腸菌の確認であるが、糞便から直接 O157 あるいは VT を検出する迅速診断法も利用できる。血清抗体の測定による診断法もある。海外では O157 感染症の治療法として抗菌薬は推奨されていない。我が国の調査では FOM、ニューキノロン薬、KM などが使われており、発病 3 日以内の抗菌薬投与群では HUS 発症率が低いという成績がある。確定診

断前の初期治療には症状に応じて上記の抗菌薬を投与する empiric therapy がある。VT 吸着剤について臨床試験が行われたが、未認可である。

文 献

- 1) 甲斐明美: 病原診断法の進歩. INFECTION CONTROL 7, 572 (1997)
- 2) 相楽裕子: 抗菌薬治療の是非(初期治療). INFECTION CONTROL 7, 578 (1997)
- 3) 高橋志達・他: Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7 の定着, 感染への *Clostridium butyricum* が与える影響. 感染症誌 73, 7 (1999)
- 4) Takeda, T. et al: *Escherichia coli* O157: H7 and other shigatoxin producing *E. coli* strains. ASM Press, 385 (1998)
- 5) 村田三紗子・他: 感染性腸炎に対する Levofloxacin (LVFX) の臨床的研究および感染性腸炎患者における糞便中薬剤濃度と腸内細菌叢の検討. CHEMOTHERAPY 40(S), 170 (1992)
- 6) 伊藤輝代・他: 腸管出血性大腸菌 O157 に用いる抗生物質の検討. 感染症誌 71, 130 (1997)
- 7) 牛嶋 彊: 嫌気連続培養において腸管出血性大腸菌が産生するペロ毒素のホスホマイシンによる遊離の大腸内優位常在菌による抑制. 医学と生物学 135, 23 (1997)
- 8) 澤村貞昭・他: 腸管出血性大腸菌に対する抗生物質の有効性に関する検討—無菌マウスを用いた解析—. 感染症誌 73, 1054 (1999)
- 9) 出口浩一・他: ペロトキシン産生性大腸菌 O157 を含む感染性腸炎原因菌の薬剤感受性パターン. Jpn. J. Antibiotics 50, 829 (1997)
- 10) Horii, T. et al: Emergence of fosfomycin resistant isolates of shiga-like toxin producing *Escherichia coli* O26. Antimicrob. Agents Chemother. 43, 789 (1999)
- 11) 吉野健一・他: ペロ毒素吸着剤による大腸菌 O157 感染症治療法. 化学療法の領域 13, 1155 (1997)
- 12) 伊藤 拓: O157 感染症と HUS—治療における新しい話題—. 第 41 回日本感染症学会中日本地方会総会ランチョンセミナー (1998)

Treatment of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 in Human

Hiroko SAGARA

*Yokohama Municipal Citizens Hospital, Department of Infectious Diseases,
56, Okazawa-cho, Hodogaya-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 240-8555, Japan*

Clinical signs and symptoms of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 include hemorrhagic colitis, intussusception, appendicitis, hemolytic uremic syndrome (HUS), encephalopathy, and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Diagnosis of O157 infection is based on isolation of verotoxin (VT) producing *E. coli* from stool, direct detection of VT in stool and/or serological detection of antibodies to O157. Antimicrobial therapy against O157 infection is not recommended for several reasons outside Japan. One of them is that patients who received antimicrobial therapy had a greater risk of developing HUS than those who did not. However, the data are shown recently in Japan that the incidence of developing HUS in patients received antimicrobial therapy within 3 days of illness was significantly lower than in those who did not and fosfomycin (FOM) was most frequently used. We recommend FOM or fluoroquinolones as an empiric therapy for severe colitis. VT-absorbent therapy is under clinical trial in Japan and not yet approved.

討 論 (座長: 八木澤守正, 抗生物質学協)

質問 (阪野哲也, 全農家衛研)

in vitro の試験で産生される毒素量に及ぼす抗菌剤の影響が VT₁ と VT₂ で異なるが, これは VT₁ が菌体に蓄積されやすく, VT₂ は放出されやすいことによるのか。

答 (相楽裕子, 横浜市立市民病院)

先ほどお示した研究では FOM 無添加で 1 日培養した時点で放出された毒素量は VT₂ の方が多かったが, FOM 添加後は同量であった。従ってご指摘の通りと考える。