

腸管出血性大腸菌感染症の諸問題

日時：平成 23 年 8 月 12 日（金）

会場：日内会館会議室

司会：清田 浩（東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科）

相楽裕子（東京都保健医療公社豊島病院感染症内科）

谷口清州（国立感染症研究所感染症情報センター）

大西健児（東京都立墨東病院感染症科）

松本哲哉（東京医科大学病院感染制御部・微生物学）

清田：今年になりましてわが国では富山県でユッケが原因となった腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC）O111, そして感染ルートは不明な点がありますがドイツを中心としてヨーロッパでは EHEC O104 のアウトブレイクが話題となりました。それぞれのアウトブレイクでは溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome; HUS）による死亡者を出し社会不安を引き起こしました。さらに、EHEC 感染症に対し抗菌薬を使用すべきではないという欧米のガイドラインがある一方で、抗菌薬の使用は主治医の判断によるというわが国のガイドラインがあるといった具合に、抗菌薬投与の是非が明確ではないことがわが国の医療現場を混乱させているという現状があります。そこで今日は EHEC 感染症の専門家である 4 名の先生方にお集まりいただき、EHEC 感染症の実際と抗菌薬治療の諸問題について議論していただきます。

1. EHEC 感染症の疫学上の問題点

清田：まず最初に、EHEC 感染症の疫学、特にわが国における EHEC 感染症の患者数、アウトブレイクなどについて谷口先生に解説をお願いいたします。

谷口：腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症は、感染症法に基づく感染症発生動向調査の 3 類感染症として、大腸菌の分離・同定とベロ毒素（verotoxin）の確認により診断した医師の全数届出が義務付けられています。毎年 4,000 例前後の患者が報告されており、その発生のピークは夏にあります。特に食品媒介性あるいはヒト-ヒトの伝播による集団発生（アウトブレイク）が毎年 20~30 件報告されており、これらの規模によっても発生状況は異なります（Fig. 1）¹⁾。ただし、このサーベイランスの問題点としては、検査で確定した症例の報告ですので、患者が受診しても医師が疑わなければ検査を行わず、行わなければ診断されず、報

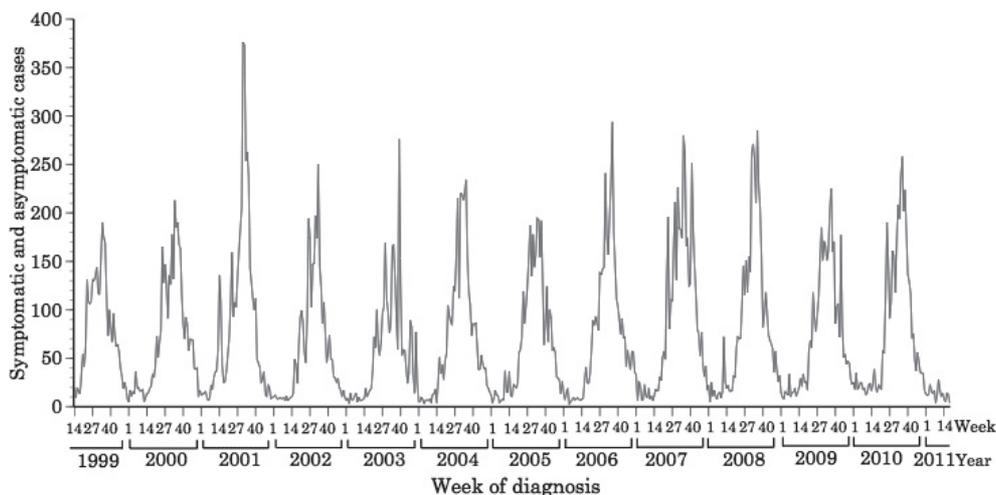


前列左から相楽裕子、清田浩、大西健児
後列左から谷口清州、松本哲哉

告もされませんので、実際には報告数以上の患者がいることが予想されます。また報告も、患者の発症、受診、検査、確定診断、そして報告という過程をとりますので、ここに時間がかかって報告が遅れがちになります。アウトブレイクも、幼稚園、保育園などの施設での発生だと患者の共通性がわかりやすいので探知も早いですが、今回の富山県を中心としたユッケによるアウトブレイクのように食品提供をしている施設が原因となったアウトブレイクの場合には患者が広域に発生しますので、患者の共通性とその原因が分かりにくく探知が遅れて問題となることがあります。今年は、富山の O111, 山形の O157, あるいはドイツの O104 のようにこのようなアウトブレイクが目立っています。

もう一つのサーベイランスの問題点として、感染症法に基づく報告は初診の診断時に行われるだけであり、多くはその転帰がわからないことが挙げられます。初診時にすでに HUS を起こしていたり、死亡してい

Fig. 1 Weekly incidence of EHEC infection from week14 of 1999 to week16 of 2011, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: Data based on the reports received before April 27, 2011)

ればその情報も含めて報告されるのですが、初診時には血性下痢だけで、報告後にHUSを起こしてくる症例が当然あるので、HUSの発症率はこのサーベイランスではわかりません。欧米では転帰が判明した場合は報告しますが、日本ではそうではないためHUSの正確な数はわかりません。一方、ドイツのO104のアウトブレイクは、EHEC O104感染症ではなくHUS症例の増加によって気づかれています。これはHUSサーベイランスの場合には臨床的に診断されて報告されるので、検査確定を待って報告されるEHEC感染症よりも報告が早かったためとされていますが、実際には合併症としてのHUSが増加した時点では、その原因となったEHEC O111感染症はすでに広がっており、アウトブレイクの探知としては遅れたということになります。

清田：正確な患者数の把握は難しいということですね。

大西：谷口先生が言われたように報告が遅いことは非常に問題になります。届け出が遅れることにより行政の対応が遅れることになり、その結果患者数が増えることになるからです。実際、EHEC感染症が感染症法の3類感染症と知らない医師もいれば、EHEC感染症を届け出なければならないことを知らない医師もいます。

相楽：結局、EHEC感染症を3類感染症として届け出なければならないことを知らない医師がいるというのが問題です。過去には検査科からEHEC O157が検出されたと報告しても、報告された医師が届け出をしていないことがありました。EHEC O157の症状は様々なので、外科を受診すると外科に入院することもあります。ですから、EHEC O157を検出した病院検

査室あるいは外注会社の検査室が、担当医師にすぐに届け出なければいけないということを伝達してほしいと思います。

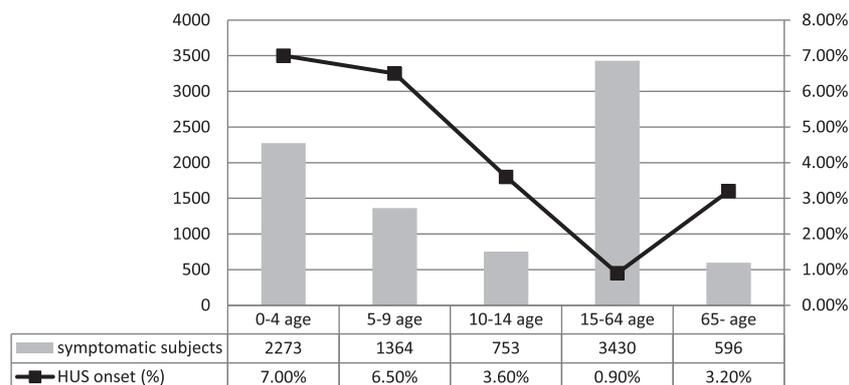
谷口：我々もEHEC感染症をさらに啓発していかなければいけないと思います。

2. EHEC感染症の臨床像

清田：それではEHEC感染症の臨床像について相楽先生お願いします。

相楽：まず、腸炎の場合にどのような症状があったらEHEC O157を疑うべきかを簡単にお話ししたいと思います。潜伏期間は長く、多くは3~4日です。EHEC感染症の特徴は、腹痛が非常に強いこと、水様性の下痢が出現後1日程度で新鮮な血便となること、38℃を超える発熱はなく、出ても37℃台であることが挙げられます。特に子供や高齢者の腸炎の場合はEHEC感染症を疑う必要があります。最近では腹痛に対してよく行われる超音波検査あるいはCT検査などの画像診断で、上行結腸が肥厚性の腸炎を起こしている所見が認められればEHEC感染症の疑いが強くなります。もちろん類似する他疾患はありますが、一番考えなければいけないのはEHEC感染症だと思います。そのような腸炎を見た場合はまずEHEC感染症として治療・対処法を考えていただきたいです。消化器内科では内視鏡検査がよく行われますが、侵襲性を考慮する必要があると思います。腸炎の腹痛では腹部を触診すると強い腹痛がありますがリバウンドなどの腹膜刺激症状はなく腹部は柔らかいですね。成人での鑑別診断に大腸憩室炎がありますが、EHEC感染症ではそれより腹痛がはるかに強く、便成分はなく純血性下痢です。子供の場合は腸重積が鑑別診断として重要です。腸重積の初期症状はEHECに似ています。最近は何

Fig. 2 The number of HUS by age groups and onset rate in symptomatic subjects in 2006-2008



きませんが、EHEC 感染症があまり知られていない頃、虫垂炎と診断されて手術された例もあります。術後に EHEC O157 が判明した例でした。

3. HUS の臨床像

清田：HUS の臨床像はどのようなものでしょうか。

大西：1) 溶血性貧血、2) 血小板減少、3) 急性腎不全、これらの3つを満たせば完全型 HUS です。血小板数は 10 万/ μL 以下、溶血性貧血はヘモグロビン値が 10mg/dL 以下でかつ顕微鏡で見たら破碎赤血球が認められることが基準となります。上記の3つのうちの1つまたは2つに当てはまるものを不完全型 HUS といいます。これは論文によって定義が多少異なります。したがって、論文を読むときにはこれら3つを満たした時に HUS としているのかを注意した方がよいと思います。

相楽：血便で入院後いきなり貧血、血小板減少、LDH 上昇があれば HUS を疑います。貧血と血小板数減少、そして LDH 上昇で気が付くことが多いです。HUS は EHEC 感染症の 5~10% に併発、特に子供で高いと言われています。一向に EHEC 感染症が減らないので、厚生労働省は腸管出血性大腸菌感染症予防啓発の重要性についてホームページ²⁾に掲載しています。ホームページに掲載されている 2006~2008 年の 3 年間 (Fig. 2)²⁾ の集計結果では、HUS の発症頻度は 10 歳未満で 6.5~7%、10~14 歳で 3.6%、15 歳以上で 3.2% と高いですが、その間の年齢層は 0.9% と低い。やはり年齢が大きな要因と言えます。性差はないと言われていますが、実際の報告を見ていると 65 歳以上では女性が多いですね。わが国における HUS の死亡者は 2004~2008 年までに 33 例報告されています。そのうち 60% 余りが 70 歳以上の高齢者であるのに対し、27% が 4 歳までの子供でした。つまり、HUS は子供に多いのですが、死亡のリスクは子供よりも高齢者の方が高いと言えます。

谷口：あまり EHEC 感染症らしい症状がなくて、HUS を発症した患者で、もう便から細菌が分離できないので血中の O 抗原に対する抗体を調べてその原因と突き止めたいということがあるのですが、HUS の先行感染としての下痢症状が軽症というのはどのくらいの頻度かわかりますか。

大西：実際いると思いますが、頻度はわからないと思います。

相楽：私も分からないと思います。

松本：質問ですが、典型的な所見や症状があれば HUS の合併を疑うのは容易と思いますが、非典型例の場合、HUS を発症する可能性が高いと推測する因子はありますか。

大西：私の個人的な印象ですが、成人の場合では非常にお腹を痛がる症例ですね。文献的には初診時に白血球の数が多い症例です。

相楽：あとは年齢と性です。中年の女性は要注意だと思います。

清田：脳症についてはいかがでしょうか。

相楽：HUS がなくて脳症だけという症例はないと思います。HUS に意識障害や痙攣などを伴った場合に脳症と言っています。そのような症状がでたら成人では血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) と呼びます。定義からいうと HUS と TTP はメカニズムが同じで、どちらの症状が強いかということになります。

4. EHEC の治療における問題点

清田：それではここからが本日の論点となります。EHEC 感染症に抗菌薬を投与すべきか、ということ議論していきたいです。まず、ヨーロッパと米国のガイドラインについて谷口先生お願いします。

谷口：EHEC 感染症に対し抗菌薬を使用するか、使用しないか、という問題点は以前から賛否両論あり、この点に関しては日本の臨床医の認識は高いと思いま

す。

以前に幼稚園で EHEC のアウトブレイクがあったとき、患者さんはいくつかの異なる医療機関を受診しました。ところが、ある医療機関では抗菌薬を使わず、別のところでは抗菌薬を使ったというように、病院によって治療が異なり、幼稚園ですから保護者の間でこのことがすぐに話題になり、問題になったようです。散発例とは異なり、アウトブレイクの際には多くの患者が同時に出て、その中から合併症を起こす方と起こさない方が出てくるので、抗菌薬を使うか、使わないか、という問題が表面にでてきてしまいます。

治療で問題になるのは、EHEC 感染症に対し抗菌薬を使用するか、使用しないかの賛否両論があることを個々の臨床医が知っていて、医師によってどちらの立場をとるか、あるいは何を使用するかという違いができることだろうと思います。今回ドイツの微生物学会が O104 のアウトブレイクに対応してガイドライン³⁾を出しましたが、ドイツ国内でもそのような状況があったのではないかと思います。もちろん今回の O104 は細菌学的にも通常の EHEC とは異なり、ESBL も産生していましたので状況はより複雑です。ドイツのガイドラインは抗菌薬を「使うな」とは書いておらず、臨床的な判断で使用する場合にはこれを使用すべきという記載方法です。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が作成した日本のガイドライン⁴⁾で推奨している抗菌薬はホスホマイシン、ノルフロキサシン、カナマイシン、ニューキノロンです。しかし、ドイツのガイドラインにはエビデンスに基づき、フルオロキノロン系抗菌薬と ST 合剤、ホスホマイシンとアミノグリコシドの使用を禁止し、侵襲性感染にはカルバペネム系抗菌薬を推奨しています。

相楽：わが国ではカルバペネム系抗菌薬の選択肢はあり得ないと思います。

谷口：ドイツのガイドラインでは EHEC 感染症と同時に別の感染症がある場合に推奨されている抗菌薬はニューマクロライドとリファンピシンです。また、EHEC の経口抗菌薬としてはリファキシミンが推奨されています。

松本：リファキシミンは経口のリファマイシン系抗菌薬で、アミノグリコシド系抗菌薬と同様に経口投与するとほとんど腸管から体内に吸収されません。

谷口：ドイツでは一般的に旅行者下痢症に対しリファキシミンは使用が認められていますが、日本では全く使用できません。

清田：アメリカのガイドライン⁵⁾では抗菌薬の使用は推奨されていないのでしょうか。

谷口：抗菌薬の使用はメリットがないとして推奨されていません。

清田：日本のガイドラインでは抗菌薬の使用は推奨されていますか。

大西：主治医に任せるとしています。

清田：国によってガイドラインは全く違いますね。

松本：アメリカの感染症治療ガイドラインであるサンフォード感染症治療ガイド（熱病）には EHEC 感染症に対して“HUS の危険性が増大するので抗菌薬治療は行わない”と記載してあります⁵⁾。その根拠となっているのが New England Journal of Medicine に 2000 年に掲載された論文⁶⁾です。この研究では EHEC 感染症に対して 9 例に抗菌薬を使用し、62 例に抗菌薬を使用せず 2 群で比較を行っています。抗菌薬を使用した 9 例中 5 例（56%）に高率に HUS を発症したという報告です。この論文の問題点は、まず抗菌薬使用例が 9 例と極端に少ないこと、使用された抗菌薬がわが国では推奨していない ST 合剤とセファロスポリン系の経口抗菌薬であったことが挙げられます。見かけ上は比較試験にはなっていますが、これをもって全ての抗菌薬を使用すべきではないというエビデンスとするのは不適当と考えます。むしろ日本のデータの方が数が多いですし、エビデンスとしての価値は十分にあると思います。この New England Journal of Medicine の論文においては抗菌薬の投与開始時期が EHEC 感染症発症後 3 日より遅い例が含まれていることも問題です。EHEC 感染症は発症後 3 日を過ぎると確かに重症化しやすいので、この論文のみを根拠に抗菌薬を使うべきではないと結論づけることはできないと考えます。

相楽：結局、その論文が根拠になって、アメリカでは EHEC 感染症を疑ったら抗菌薬を使わないことになっています。先ほど谷口先生がおっしゃったように、日本では竹田多恵先生が 1271 例の EHEC 感染症について抗菌薬使用の有無、使用の場合は開始病日まで詳しく調査されています⁷⁾。その調査では発症後 1~3 日に抗菌薬を開始した場合の HUS 発症率は 13% 弱で、抗菌薬を使用しなかった場合には 21% 強という結果です。残念ながら、不完全型 HUS が含まれていたためこの結果は認められませんでした。しかし、抗菌薬を使う医師はこのデータに基づいていると思います。

清田：大西先生どうでしょうか。

大西：日本から発表された主だった 5 つの論文をここでご紹介したいと思います。第 1 番目のものは大阪大学の Ikeda 先生らの報告⁸⁾です。外国の雑誌によく引用されている論文で、日本ではホスホマイシンを使っていることを海外に知らしめたものです。これは 1996 年に大阪の堺市で起きた EHEC 感染症のアウトブレイクのときのアンケート調査です。ホスホマイシンを第 1 病日に 117 人中 13 人に投与したところそのうち

Table 1 Status of hospital admission and initial antimicrobial therapy at the Department of Pediatrics, Kinki University Hospital, for the large-scale food poisoning outbreak caused by Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 in Sakai City

| | | Number of patients | Prognosis |
|--|---------------------|--------------------|-----------------------------|
| 1) Hemorrhagic colitis: 148 patients Among these, those whose clinical courses could be traced: 133 patients (Male 66, female 67) | FOM, p.o. | 92 | All were in remission |
| | FOM, i.v.d. | 4 | HUS occurred in one patient |
| | New quinolone, p.o. | 1 | Remission |
| | Cephem, p.o. | 1 | Remission |
| | No medication | 35 | All were in remission |
| 2) Asymptomatic carrier: 3 patients (only males) | FOM, p.o. | 3 | All were in remission |

(文献10より引用改変)

1名(7.7%)にHUSが発症し、第2病日までにホスホマイシンを使えばHUSの発症は低いとの報告です。これを引用した外国の論文は、Ikeda先生らの論文はホスホマイシンを使わなかった例と比較していないところが不十分であると批判しています。でも僕は非常にいい論文だと思っています。第2番目のものは、大阪市立総合医療センターのShiomi先生らがPediatrics Internationalという雑誌に発表されたこれも1996年の大阪堺市のアウトブレイクに関する論文⁹⁾ですが、6~12歳の症例に対し、A病院では15例にホスホマイシンを静脈内投与し3例に完全型HUSを発症し、B病院ではホスホマイシンの経口投与とセフトキシムの点滴静注を行った12例中1例に完全型HUS、1例に不完全型HUSを発症したのに対し、大阪市立総合医療センターではスパルフロキサシンを12例に、ノルフロキサシンを3例に投与し1人もHUSを起さなかったことから小児のEHEC感染症にキノロン系抗菌薬が有効であると結論づけています。第3番目の論文は近畿大学の森口先生らがJapanese Journal of Antibioticsに掲載したものです¹⁰⁾。これもやはり1996年の大阪堺市のEHEC感染症のアウトブレイクを近畿大学小児科が扱った症例を対象としています。ホスホマイシンを経口投与した92例は全例軽快し、抗菌薬を投与しなかった35例も全例軽快しています(Table 1)。ただし、ホスホマイシンを点滴で使った4例のうち1例にHUSが発症しています。結局、ホスホマイシンを経口で使用したのと、抗菌薬を使用しなかったものでは差がなかったのですが、ホスホマイシンの経口投与ではHUSは発症しなかったと結論づけています。第4番目の論文は、大阪府医師会の樋上先生らが感染症学雑誌に発表された1996年のアンケート調査の結果¹¹⁾です。ホスホマイシンを経口投与した43例中HUSを発症した症例が14%で、フルオロキノロンを経口投与した27例中HUSを発症した症例が3.7%であったと報告しています(Table 2)。この報告では完全型HUSと不完全型HUSを分けて報告していないことが欠点となって

います。この報告では抗菌薬を使わなかった症例はありません。最後の論文は先ほどの竹田多恵先生のもの⁷⁾です。

谷口：先日開催された腸管出血性大腸菌研究会では大阪府立急性期医療センター、鹿児島大学、鹿児島医師会病院、そして久留米大学から1998年から2010年までのEHEC感染症90例を対象として抗菌薬投与例と非投与例におけるHUSおよび脳症合併に関連する因子に関する発表¹²⁾がありましたが、2日以内に抗菌薬が投与されれば有意にHUSの発症は少なかったという結果でした。

大西：私もEHEC感染症を診るときに第1番目と第2番目の論文⁸⁾⁹⁾を参考にして抗菌薬を使う傾向にあります。病院によってまたは医師によっても抗菌薬を使う、使わないことに差があります。私が勤務する都立墨東病院では、私はEHEC感染症に対して積極的に抗菌薬を使いますが、私より若い医師はサンフォード(熱病)を見て使わないことが多いようです。

松本：日本国内では発症3日以内、特に2日以内に抗菌薬の投与を開始することはEHEC感染症にかなり有効だとコンセンサスが得られていると思いますが、それより後、例えば発症後1週間以降に抗菌薬の投与を開始する場合の有効性は明らかではありません。

大西：日本国内で発症後1週間以降に抗菌薬の投与を開始したときの抗菌薬の有効性に関する報告は知りません。

相楽：実際問題として発症後1週間を過ぎた場合、抗菌薬を使用しなくてもそのうち消えると考えていますので抗菌薬は使わないことが多いです。職業的にEHECを排菌していたら仕事が出来ないという人以外には無理に抗菌薬による除菌はしていません。

清田：EHEC感染症はどのくらいで自然治癒するのでしょうか。

相楽：無治療腸炎発症者では排菌日数の中央値が13日(2~62日)という海外のデータ¹³⁾があります。HUSを発症した症例の排菌日数は無治療の場合それより長

Table 2 The incidences of HUS and laboratory data among antibiotic groups

| | FOM | | FOM | | CEPs | | AGs | | TCs | | PCs | | QLspo | | FOMpo | | MLspo | | AGspo | | QLspo | | TCspo | | MLspo | |
|------------------------------------|---------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | po | iv | po | iv | po | iv | po | iv | po | iv | po | iv | FOMiv | PCsiv | FOMpo | PCsiv | FOMiv | PCsiv | FOMiv | PCsiv | QLspov | CEPsv | TCspov | CEPsv | MLspov | PCsiv |
| Number of patients | 43 | 68 | 12 | 27 | 8 | 11 | 2 | 3 | 2 | 2 | 4 | 8 | 3 | 3 | 13 | 4 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | |
| (male/female) | (21/22) | (31/37) | (5/7) | (7/18) ? 2 | (5/3) | (5/6) | (2/0) | (1/2) | (1/1) | (1/1) | (2/2) | (5/3) | (1/2) | (7/6) | (4/0) | (1/2) | (4/0) | (1/2) | (0/2) | (0/1) | (0/1) | (0/2) | (0/1) | (0/1) | (0/1) | |
| Incidence of HUS (%)* | 14.0 | 7.8 | 0 | 3.7 | 12.5 | 18.2 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12.5 | 33.3 | 46.1 | 0 | 33.3 | 0 | 33.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Age (years) | 11.5 | 10.1 | 9.6 | 15.4 | 15.9 | 14.3 | 2 | 8.5 | 9.7 | 70 | 23.3 | 9.5 | 5.3 | 8.9 | 19.5 | 7.3 | 50.0 | 7.3 | 50.0 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| Serum Na (mEq/L) | 136 | 136 | 137 | 136 | 138 | 138 | 133 | 133 | 136 | 139 | 138 | 137 | 136 | 135 | 136 | 130 | 136 | 130 | 136 | 140 | 138 | 136 | 136 | 140 | 138 | |
| WBC ($\times 1,000/\mu\text{L}$) | 11.1 | 11.2 | 11.8 | 9.8 | 9.8 | 10.4 | 17.3 | 10.0 | 10.3 | 14.4 | 10.3 | 10.4 | 10.1 | 12.0 | 10.3 | 11.3 | 26.4 | 11.3 | 26.4 | 5.5 | 9.3 | 11.3 | 26.4 | 5.5 | 9.3 | |
| Serum CRP (mg/dL) | 1.8 | 1.9 | 2.9 | 1.0 | 0.7 | 0.9 | 5.0 | 2.7 | 0.4 | 7.5 | 0.8 | 2.9 | 1.6 | 4.8 | 5.0 | 1.8 | 13.9 | 1.8 | 13.9 | 0.5 | 0.1 | 1.8 | 13.9 | 0.5 | 0.1 | |

FOM: fosfomycin, QLs: new quinolones, CEPs: cephalosporins, AGs: aminoglycosides, TCs: tetracyclines, MLs: macrolides, PCs: penicillines, po: oral administration, iv: intravenous administration
Values are the means. Laboratory data are the worst data in the clinical courses.

*The differences in the incidence of HUS among antibiotic groups was significant ($p < 0.05$) on the analysis of covariance.

くて中央値が21日で長い人は120日です¹⁴⁾。抗菌薬を使うと除菌が遅れる可能性はあるかも知れません。

5. EHECの細菌学的問題点

清田：それでは細菌学的問題点について、松本先生お願いします。

松本：まず一番の論点は抗菌薬を使った場合、EHECが壊れて毒素が遊離してそれがHUSの誘因になるかということですが、臨床症例に抗菌薬を使って毒素が増えHUSの発症につながったということを直接証明したデータはありません。この根拠となるデータは主に試験管内でEHECを抗菌薬存在下で培養し、ある条件下で培養液中の毒素量が増えたという結果に基づいています^{14)~17)}。この試験管内のデータをもとに臨床ではEHEC感染症に抗菌薬を投与すると重症化すると結論づけていると思います。このように試験管内で検討を行った研究論文は多いのですが、抗菌薬の種類と濃度設定により結果が異なるものもあります。

これらの研究の中で、通常の培地にMIC以上の濃度とMIC以下の濃度(sub-MIC)の抗菌薬の存在下におけるEHECの培養培地内毒素放出量を検討したものの^{14)~17)}を見ますと、ペニシリン系抗菌薬、キノロン系抗菌薬、そしてホスホマイシンではMIC以上の抗菌薬存在下では速やかに生菌数は減少しますし、このような条件下で培地内の毒素量が増えたという報告は少ないと思います。しかし、sub-MICの抗菌薬存在下ではペニシリン系抗菌薬でやや培地内毒素量が多くなり、ホスホマイシンでも培地内に毒素が少し放出されたという報告があります。先程話題になったリファキシミンでは毒素の放出も無く、EHECに対する殺菌力も強いという試験管内のデータもあります¹⁸⁾。ただ、試験管内の条件は腸管内の条件とかけ離れている可能性もあります。したがって、EHECが速やかに殺菌されるような高濃度の抗菌薬存在下では問題となるレベルの毒素の放出はみられず、EHECを殺菌できないような低濃度の抗菌薬存在下では毒素の放出量が増加する可能性があります。

実験的に得られたこれらの結果は腸管内で起こっている現象とは乖離があると考えられるため、腸管内により近い条件で検討する必要があると思います。八木澤守正先生の総説¹⁹⁾で紹介されている内容では、培地のpH、接種菌量、不活化血清の有無、そして酸素分圧などさまざまな条件下で培養した場合のカナマイシン、ミノサイクリン、ホスホマイシン、マイクロキサシン、そしてキノロン系抗菌薬の試験管内抗菌活性を検討した結果、ホスホマイシンが最も抗菌力が強かったと述べています。多くの抗菌薬が腸管内を想定した条件下で抗菌力は低下し、たとえばカナマイシンなどは嫌気状態で培養すると好気条件における抗菌力の

1/10 くらいに低下しますが、それとは対照的に、ホスホマイシンでは抗菌力が増すとされています。

さらに抗菌薬の投与ルートも考慮する必要がありますが、EHEC 感染症症例にホスホマイシンを静注したときに低濃度のホスホマイシンが便中に排泄されたというデータはありますが、便に混じった血液中のホスホマイシンを測定している可能性があります。やはりホスホマイシンは経口投与すべきだと考えます。

わが国で分離された EHEC の薬剤感受性をみると、ホスホマイシンとキノロン系抗菌薬に耐性を示す EHEC はほとんどみられていません。外国で報告されている ST 耐性 EHEC²⁰⁾ もわが国では非常に少ないと思います。一方、わが国の EHEC の 3~4 割はペニシリン耐性で、テトラサイクリン耐性も少なくないので、薬剤感受性検査の結果からみるとホスホマイシンとキノロン系抗菌薬が推奨されます²¹⁾。カナマイシンは腸管内の条件を考慮すると抗菌活性は落ちるかもしれません。

6. EHEC 感染症に抗菌薬を投与すべきか。

松本: 抗菌薬の選択に加えて重要なことは、抗菌薬の投与開始時期だと思います。EHEC 感染症が進行して腸管内での EHEC の菌量が増えてから抗菌薬を投与すれば大量の毒素が放出され、HUS に進展する可能性はあると思います。

相楽: 日数が経っていて HUS になる可能性が高いと思われるケースには抗菌薬は使いません。

大西: EHEC 感染症を発症してからある程度時間が経過してから HUS になります。血便が始まった翌日に HUS になることはあまりないと思います。

相楽: EHEC 感染症発症後 3~4 日で HUS が起こることはあります。

清田: EHEC 感染症発症早期で抗菌薬を使用すれば問題ないというのは一致した意見ですね。発症 3 日以内にホスホマイシンかキノロン系抗菌薬を開始することを推奨し、それ以降では抗菌薬の使用は推奨しないということですね。

相楽: 抗菌薬の使用は発症 3 日以内であれば問題ないと思います。発症 4~5 日経過して下痢が遷延しているような例では HUS を起こす可能性がありますから抗菌薬は使いません。遷延する下痢も HUS の危険因子の一つなので、抗菌薬を投与するのは発症後 3 日以内ということにこだわるわけですね。

清田: そこは大事なポイントですね。

谷口: その昔、WHO で EHEC O157 のリスクアセスメントが行われたことがあります。このときの抗菌薬投与に関する議論では、早期に抗菌薬を使用すれば毒素が菌体から放出されてもそれほど多くはなく、逆に抗菌薬を投与しなければ EHEC がどんどん増殖す

るので放出される毒素量も増加するのではないかと、となると EHEC の増殖を抑えることと、EHEC の菌体から毒素が放出されることとのバランスが重要で、早期の抗菌薬投与であれば EHEC の増殖を抑え、毒素が放出されても少量ではないのかというものがありました。

相楽: 私もその通りだと思います。牛嶋先生はホスホマイシン存在下の試験管内で EHEC に複数の腸管内常在菌を加えて培養すると EHEC の毒素産生を抑えられるとしています²²⁾。おそらく生体内でも同じようなことが起こるのではないかと思います。

清田: EHEC 感染症に対する抗菌薬使用群と未使用群の prospective randomized study は現実には組めないですね。

相楽: このように重篤な合併症を起こす EHEC 感染症では prospective randomized study は組めません。やはり retrospective にデータを集めて解析する方法しかないと思います。

谷口: 日本国内では抗菌薬を使う方針の施設と使わない方針の施設があると思うので、これらの臨床成績を比較するとよいかも知れません。

清田: そういう方法で prospective な試験は可能かもしれません。

大西: 今回、墨東病院で経験した EHEC 感染症の 19 症例をまとめてみました。フルオロキノロン系抗菌薬を使った 11 症例と、抗菌薬を使わなかった 8 症例を比較してみました。これらのうち HUS を起こしたのは抗菌薬使用群で 2 例、未使用群で 1 例と有意差はありませんでした。抗菌薬使用群で HUS を起こした 2 例にフルオロキノロン系抗菌薬を使ったのはいずれも第 5 病日になってでした。なお、第 6 病日にフルオロキノロン系抗菌薬投与を開始した 1 例には HUS 発症はありませんでした。

松本: 食品関係に従事している無症状の人のように、除菌を目的にした方がいい人もいると思いますが、その場合はどうしたらいいでしょう。

大西: そのような場合には、私は抗菌薬を使っています。除菌をしなければ就業できませんから。

相楽: 私も抗菌薬を使います。下痢が遷延する症例に対しては 1 週間程度無治療で様子を見た後、下痢が消失したら抗菌薬を投与してもよろしいかと思います。食品関係の無症状保菌者にはもちろん抗菌薬を投与します。症状のある場合、4 日から 1 週間の間に抗菌薬を投与するかどうかは微妙で、私の今までの経験では抗菌薬を使用しなかった症例が多かったと思います。

松本: そうですね。EHEC 感染症発症後 4 日から 1 週間の間では抗菌薬を投与しない方がよくて、その後抗菌薬を投与するといった除菌目的であればよいと

思います。

清田：ところで、ドイツでアウトブレイクした EHEC O104 は日本では検査できる体制にあるのでしょうか。

谷口：国立感染症研究所と地方の衛生研究所で準備はしています。

松本：今回、ドイツを中心にアウトブレイクした O104 は、典型的な EHEC の特徴は有しておらず、むしろ腸管凝集性大腸菌 (EAggEC) の性質も兼ね備えています。さらに重要なことは ESBL を産生するタイプであったため、ペニシリンから第 3, 4 世代セファロスポリンまで広く耐性を示しています。

谷口：しかしながら、バクテリオ・ファージに載った毒素産生遺伝子が腸管間で伝播しますので、O のいくつだから EHEC で、O のいくつだからそうじゃないと考えるのはリスクがあるかもしれません。腸管出血性かどうかを決定するのはベロ毒素産生性を検討すべきだと思います。

松本：EHEC に対する抗菌薬使用の是非について意見が分かれる背景には、外国と日本との臨床形態の違いもあると思います。日本では具合が悪くなると直ぐに医療機関を受診できるのに対し、外国では一般的に医師に診てもらうまでにかかり時間が掛かりますし、費用のことなどを含めて結構ハードルが高いと思います。したがって、外国では EHEC 感染症の患者が発生しても医療機関への受診が遅れやすいため、実際は発症後 2~3 日以内に抗菌薬を使用することは難しいのではないかと思います。そうすると外国のほとんどの症例が発症後長期間経過してから医療機関を受診し、それから抗菌薬を投与すると重症化しやすいのは当たり前だと思います。日本ではむしろ直ぐに医療機関を受診して抗菌薬が投与されるため、EHEC 感染症の患者がそれほど重症化しなくても済んでいるのは、このような背景があるのではないのでしょうか。

相楽：先生のご意見に賛成です。2009 年の新型インフルエンザの時もそうでしたが、医療機関へのアクセスの良さがとても大事な要素だと思います。

清田：それでは、このあたりで本日の座談会で得られたコンセンサスを以下にまとめさせていただきます。本日は有難うございました。

本座談会で得られたコンセンサス

1) 38℃ 以上の発熱はなく、激しい腹痛と水様便のあとに鮮やかな血便が出現した場合には EHEC 感染症を疑うべきである。

2) 小児では腸重積、成人では大腸憩室炎や急性虫垂炎が EHEC 感染症と紛らわしい場合があるので注意すべきである。

3) EHEC 感染症発症後数日して HUS を発症することがある。小児と高齢者に発症率は高く、高齢者で

死亡例が多い。

4) EHEC 感染症発症 3 日以内ではホスホマイシン、キノロン系抗菌薬を使用できる。

5) EHEC 感染症発症 4~7 日以降で抗菌薬を投与すると HUS 発症の危険性が高まる可能性を否定できないので抗菌薬は勧められない。

6) 就業制限を受ける保菌者にはホスホマイシンあるいはキノロン系抗菌薬による除菌を行う。

文 献

- 国立感染症研究所：腸管出血性大腸菌感染症 2011 年 4 月現在。病原微生物検出情報 2011 ; 32 : 125—6.
- <http://idsc.nih.gov/disease/ehec/ehec-betten1.pdf>
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. EHEC infection and antibiotic therapy. http://www.dgi-net.de/images/stories/DGI-position_paper_EHECantibiotics_English_version_plus_references_20110604.pdf
- 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), <http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0908/h0821-1.html>
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS : 戸塚恭一, 橋本正良監修, 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2011 (第 41 版). 2011 ; p. 33.
- Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI : The Risk of the Hemolytic-Uremic Syndrome after Antibiotic Treatment of *Escherichia coli* O157:H7 Infections. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1930—6.
- Takeda T, Yoshino K, Uchida H, *et al.* : Early use of fosfomycin for shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection reduces the risk of hemolytic uremic syndrome. In : Kaper JB, O'Brien A, eds. *Escherichia coli* O157:H7 and Other Shiga-toxin producing *E. coli* strains. American Society for Microbiology, Washington DC, 1998 ; p. 385—7.
- Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nakanishi N, Tatara K : Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* 1999 ; 52 : 357—62.
- Shiomi M, Tofawa M, Fujita K, Murata R : Effect of early oral fluoroquinolones in hemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O157:H7. *Pediatr Int* 1999 ; 41 : 228—32.
- 森口直彦, 八木和郎, 山本 隆, 吉岡加寿夫, 久保修一 : 腸管出血性大腸菌の薬剤感受性と抗菌剤投与について—堺市での集団食中毒から—. *Jpn J Antibiot* 1997 ; 50 : 591—6.
- 樋上 忍, 西本佳代, 川村智行, 鶴原常雄, 竹村俊彦, 一色 玄, 他 : 感染症誌 1998 ; 72 : 266—72.

- 12) 小児の腸管出血性大腸菌感染症における HUS および脳症合併に関連する因子の検討. 田尻 仁, 西順一郎, 山元公恵, 牛島高介, 高野智子: 第 15 回腸管出血性大腸菌研究会抄録集.
- 13) Karch H, Russmann H, Schmidt H, *et al.*: Long-term shedding and clonal turnover of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 in diarrheal diseases. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1602—5.
- 14) Mohsin M, Haque A, Ali A, Sarwar Y, Bashir S, Tariq A, *et al.*: Effects of ampicillin, gentamicin, and cefotaxime on the release of Shiga toxins from Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated during a diarrhea episode in Faisalabad, Pakistan. *Foodborne Pathog Dis* 2010; 7: 85—90.
- 15) 高田利彦, 田端麻紀子, 渡部宏臣, 鶴岡 勉: *Escherichia coli* O157:H7 に対する fosfomycin の作用—形態変化および Shiga toxins の産生に及ぼす影響—. *Jpn J Antibiot* 2003; 56: 691—6.
- 16) Murakami J, Kishi K, Hirai K, Hiramatsu K, Yamasaki T, Nasu M: Macrolides and clindamycin suppress the release of Shiga-like toxins from *Escherichia coli* O157:H7 in vitro. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 103—9.
- 17) Grif K, Dierich MP, Karch H, Allerberger F: Strain-specific differences in the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 761—6.
- 18) Ochoa TJ, Chen J, Walker CM, Gonzales E, Cleary TG: Rifaximin does not induce toxin production or phage-mediated lysis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2837—41.
- 19) 八木澤守正: 抗菌薬の使い分け. (1) 抗菌薬の種類と適応菌. *医薬ジャーナル* 1999; 35: 92—9.
- 20) Schroeder CM, Zhao C, DebRoy C, Torcolini J, Zhao S, White DG, *et al.*: Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* O157 isolated from humans, cattle, swine, and food. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 576—81.
- 21) 小田原ゆう子, 村谷哲郎, 塩崎 薫, 小林とも子, 川崎謙一, 和田明子, 他: 北部九州・山口地区で分離された *Escherichia coli* O157 および Verotoxin 産生 *Escherichia coli* の性状および薬剤感受性とその耐性機序について. *産業医科大学雑誌* 2006; 28: 193—201.
- 22) 牛嶋 強: 嫌気連続培養において腸管出血性大腸菌が産生するベ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. *医と生物* 1997; 135: 23—8.