

## 大腸菌あれこれ —とくにその病原性について—

北海道大学名誉教授 波岡茂郎

今年の夏は大腸菌O157の騒ぎで明け暮れた感がある。一般市民はもとより、官、政界、医師、獣医師も振り回され、また感染した人々も誠に気の毒であった。心から御見舞い申し上げたい。

一般的に、大腸菌というイメージは今まで人や動物の大腸に常在していて毒にも薬にもならないといった受け取られ方が多かった。本菌が初めてEscherichによって人の糞便から分離されたのは1885年で今から100年以上も前のことである。1919年になってCastellani & Charmersによって本菌はEscherichia coliと命名された。Coliとは大腸(colon)に由来する。以後第二次大戦が終わる頃まで、大腸菌は人や哺乳類の大腸に生息するが、誰も病原性があるなど疑いもかけなかった。本菌はまた自然環境に排出された場合、数日にして死滅してしまうので、海水、プール、土壌などから大腸菌が検出されると、人・畜の糞便によって汚染されているという指標にされてきた。

大腸菌が下痢などの原因であることが確認されたのは前述のように第二次大戦前後で、そう古い話ではない。当時イギリスの小児病院で下痢を主徴とする幼児から同一症状の大腸菌が分離されたため、これらが研究材料として凍結保存された。一方、コペンハーゲンの国立血清研究所では1940年代にKauffmannを中心としてサルモネラや大腸菌の抗原分析が精力的に行われており、ほぼサルモネラの血清型の手法が確立しその勢いで大腸菌の血清型が解明されつつあった。大腸菌の抗原

型はサルモネラと異なり菌体抗原はO-groupとして一連番号が付され、鞭毛にはH抗原として同様に一連番号で標示される。ちなみにHというのは鞭毛抗原の意味で、流動培地に運動性のある菌を培養すると霧吹き状のコロニーが発育するので、これはドイツ語のHauch(霧吹き)の頭文字に由来する。また鞭毛のない菌(すなわち菌体抗原のみ保有)は点状のコロニーを形成するのでOhne Hauchといい、頭文字Oを記号とした。現在、O抗原は1-173、H抗原は1-57まで番号づけられている。大腸菌のうち病原性に関連するであろうものが優先的に血清型菌として登録されており、人や哺乳類の糞便中に一般的に見られる大腸菌の血清型の多くは未知のものが多い。

このように大腸菌の抗原分析が進むにつれ、該菌の病原性に関する情報は拡大し今日に及んでいる。先に述べたイギリスでの小児の下痢糞由来の大腸菌がすべてKauffmannによる血清型でO111と同定され、ここに初めて特定の血清型による病原大腸菌の存在が確認され世界的な注目を集めた。このような経緯によって人や家畜に対する病原性大腸菌が以後多数特定されてきた。しかし、一般的に腸管免疫が発達した成人に対しては、たとい病原性大腸菌が経口感染したとしても、ほとんど発症することはなく、したがって病原性大腸菌感染による被害が大きいのは幼児、小児、哺乳獣、ヒナなどである。私どもが今も特定大腸菌による子豚の哺乳期・離乳期の下痢や子牛の白痢に

悩まされていることは周知のことであるが、成獣にはこれらの下痢は原則として見られない。

さて、今回は特に病原性を有する大腸菌について述べてみたい。下痢原性大腸菌はその病原性機構によって1)腸管侵入性大腸菌(entero invasive *E. coli*, EIEC), 2)腸管毒素原性大腸菌(entero toxigenic *E. coli*, ETEC), 3)腸管病原性大腸菌(entero pathogenic *E. coli*, EPEC), 4)腸管接着性大腸菌(enteroadherent *E. coli*, EAEC)および5)腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC)に大別される。

### 1. 腸管侵入性大腸菌, EIEC

EIECの病原性は赤痢菌と同じで、腸粘膜上皮細胞に侵入して増殖し、細胞死に至る。人特有の疾病でその病状は赤痢で家族感染におよび、微量の菌によって感染が成立する。一般にエンテロトキシンの産生なく、接着因子をもたない。動物ではこのような症例はみられていない。

### 2. 腸管毒素原性大腸菌, ETEC

ETECの感染では水溶性下痢がみられ、これはエンテロトキシンの作用によって起こり、胃腸炎の症状は原則として認められない。菌は接着因子によって小腸粘膜上皮に接着しここで増殖しエンテロトキシンを産生する。すなわち、菌は特殊線毛によって腸粘膜上皮細胞の微細絨毛に接着、増殖するが、接着部の上皮細胞に水腫がみられるのみで固有層、粘膜下織など腸粘膜には形態学的な変化は認められない。哺乳豚や子牛の下痢はこれにあたる。

ETECの産生するエンテロトキシンは、粘膜上皮細胞に障害を与えることなく、水分と電解質の

漏出のみをもたらす毒素で、大別すると60°C、30分で活性を失う易熱性毒素(LT)と、100°Cで15分の加熱に耐える耐熱性毒素(ST)の2種があり、ETECはそれらのいずれか、また両方を産生する。LTには抗原的に相互関係のないLT-IおよびLT-IIの2種類がある。LT-Iは構造、抗原性の各性状でコレラ毒素に類似したタンパクで、1個のサブユニットAと5個のサブユニットBからなり、サブユニットBが上皮細胞のGM<sub>1</sub>ガングリオシドに結合すると、酵素活性のあるサブユニットAが細胞に作用してアデニール・サイクラーゼを活性化し、cyclic adenosine monophosphate(cAMP)の増量をもたらす。cAMPは腸粘膜ではNa<sup>+</sup>の代謝を調節しているが、その増量は腸絨毛部上皮細胞ではNa<sup>+</sup>の吸収(したがってCl<sup>-</sup>と水も)を阻止し、クリプト部の細胞ではNa<sup>+</sup>と水の分泌を高進する。このようにして、小腸管腔に水と電解質が流出し、激しい下痢が起こる。LT-Iはさらに人のETECの産生するLTh-Iと、豚や牛のETECの産生するLTp-Iの2種類があるが、抗原的にはきわめて共通している。LT-IIはタイの水牛やブラジルの牛肉由来の大腸菌に見られるもので、コレラ毒素とは抗原関係がなく、またLT-Iがプラスミド支配を受けるのに対し、LT-IIの遺伝子は染色体上にある。

STは免疫原性に乏しい低分子の毒素で、メタノール溶解性のSTa(ST-I)と不溶性のSTb(ST-II)の2種類にわけられる。STaは粘膜上皮細胞のグアニレートサイクラーゼを活性化してcyclic guanosine monophosphate(cGMP)を増量させる。cGMPの増量は絨毛部におけるNa<sup>+</sup>の吸収を阻害しないが、クリプト部のNa<sup>+</sup>の吸収および水の分泌を高進させ、腸管腔内に水と電解質の漏出

をもたらす。この活性は乳飲みマウスでの胃内接種および初生豚の腸管ループテストで示されるが、離乳期の豚の小腸には早活性をもたない。ST-aはさらにその遺伝子DNA間の相違によってSTa1 (STp) およびSTa2 (STh) に分けられ、前者を産生するETECは人、豚、牛から分離されるが、STa2は人由来ETECのみに見られる。STbは生物学的活性でSTaと異なり、離乳期の豚の腸管ループでは活性を示すが、乳飲みマウスおよび初生豚の腸管には活性がない。また、その腸粘膜に対する作用機序については不明で、少なくともcAMPまたはcGMPに関係しないようである。STbはほとんどの家畜由来ETECにみられ、人からの分離株にはきわめてまれである。

### 3. 腸管病原大腸菌 (EPEC) および腸管接着性大腸菌 (EAEC)

1940年以来、乳幼児胃腸炎の原因菌として知られた大腸菌血清型には、他の下痢原性大腸菌にみられるような侵入性やエンテロトキシンの産生は認められないが、それらに腸管病原性のあることはボランティアへの投与実験や疫学的データから明らかで、EPECとして他の下痢原性大腸菌から区別されている。EPECの感染病像はウサギの腸管ループ、子豚への投与実験、EPECによる胃腸炎で死亡した乳幼児の剖検例で観察されている。それらの主な所見は粘膜上皮の微細絨毛の崩壊、菌の上皮細胞表面への直接接着、接着部の細胞膜の陥没および肥厚などで、腸絨毛の起始部および粘膜固有層には好中球の浸潤がありサルモネラの感染像と類似する。

一方、最近ETEC, EIEC, EPECのいずれにも該当しない下痢症由来の大腸菌でHEp-2細胞に

接着する菌株が見いだされ、それらはEAECとよばれる。EAECのHEp-2細胞への接着には、限局性、拡散性および集塊性の3様式があるが、EPEC血清型の中には限局性あるいは拡散性接着性をもつものがある一方、EAECにも腸管病原性を疑われるものもしばしば見られ、EPECとEAECの区別は明瞭ではない。限局性接着因子および拡散性接着因子は表在性タンパクであるが、集塊性接着因子は線毛 (pili) であるといわれ、いずれもプラスミド介達性である。これらのうち、限局性接着因子はEAF (enteroadherent factor) といわれ、その存在によってEPECをクラス1および2に分けることがある。クラス1のEPECには比較的頻度の高い血清型が含まれる (表1参照)。

### 4. 腸管出血性大腸菌 (EHEC) またはVero毒素産生性大腸菌 (VTEC)

いま、わが国で問題になっている大腸菌O157:H7はこれに属する。1977年、KonowalchukらはEPECとして知られている血清型の中に、エンテロトキシンは産生しないが、Vero細胞に毒性のある毒素を産生する菌株のあることを報告し、それ以来この毒素をVT (Vero毒素) とよぶようになった。一方、1982年に米国でハンバーグによる異常な大腸菌性下痢の流行があり、いままでの下痢原性大腸菌には含まれない特殊な血清型がその原因であることが明らかになった。この型の大腸菌の感染症は激しい腹痛と非炎症性の出血性下痢を主徴とし、幼児および高齢者では下痢の回復後しばしば溶血性毒素症候群が続発する。その原因大腸菌はバクテリオファージによって介達されるVTの産生を特徴とし、EHECまたはVTEC (Vero-toxin-producing *E. coli*) とよばれる。VTには少

なくとも2種類ある。ひとつは志賀菌 (*Shigella dysenteriae* 1) の産生する志賀毒素にほぼ一致し、志賀抗毒素によってその活性が中和するもので、SLT (Shiga-like toxin) - I (VT-I) と名づけられ、また他のひとつは活性はSLT-Iと同じであるが、志賀抗毒素によって中和されずSLT-II (VT-II)' とよばれる。志賀抗毒素によって中和

されないVTにはまた、人由来株のSLT-IIの抗毒素によっても中和されないものがあり、それらは動物とくに豚由来の大腸菌にみられ、SLT-II v (SLT-II variant) とよばれる。

SLT-IおよびSLT-IIはともにAおよびBのサブユニットからなり、サブユニットBは大腸粘膜上皮および毛細血管内皮細胞の糖脂質に結合し、

表1 ヒトの下痢原性大腸菌のおもな血清型

EIEC		ETEC		EPEC		EHEC	
O	H	O	H	O	H	O	H
6	NM	6	12; 16; 32; NM	1	7; NM	1	NM
7	NM	7	18	18	12; NM	2	5; 7
28a,c	NM	8	7; 9; 33; NM	20	51; NM	4	10; NM
29	NM	11	27	26	7; 8; 11; 32; NM	5	16; NM
112a,c	NM	15	11; 18; 40; NM	44	18; NM	18	7; NM
115	NM	20	NM	55	6; NM	25	NM
124	NM; 30	25	42; NM	86	2; 7; 8; 17; 18; 21; 27; 34; NM	26	11; 32; NM
135	NM	27	7; 20; NM	111	2; 12; 21; 27; NM	38	21
136	NM	63	12; NM	114	2; 21; 32; 49; NM	39	4
143	NM	73	18; 45	119	4; 6; NM	45	2
144	NM; 25	78	11; 12; NM	125	11; 19; 21; 49; NM	50	7
152	NM	85	7	126	12; 19; 21; 27; NM	55	7; 10
164	NM	114	21; NM	127	6; 9; 10; 21; NM	82	8
167	NM	115	21	128	2; 12; 35; 47; NM	84	2; 21
173	NM	126	9; 12; NM	142	6; 21; NM	91	21; NM
		128	7; 8; 12; 21; NM	146	6; 10; 19; NM	103	2
		148	28; NM	151	10; NM	111	8; 30; 34; NM
		149	4; NM	158	6; 23; 55; NM	113	7; 21
		153	1; 10; 45; NM	159	7; 12; 27; NM	114	48
		159	4; 20; 21; 34; NM			115	10
		166	15; 27; NM			117	14
		167	5			118	12
		169	NM			121	19; NM
						125	8; NM
						126	NM
						128	2; 8; 12; 25; NM
						145	25; NM
						146	1; 10; 21
						153	25
						157	7; NM
						163	19
						165	19; 25; NM
						166	19
						172	NM

NM (Non-motile) : H抗原不在

(坂崎ら, 1992)

表2 家畜にみられる毒素原性大腸菌の主な血清型

血清型	接着因子	宿主 <sup>1</sup>
O8 : K85 : H-	K99	ウシ, ヒツジ, ブタ
O8 : K87 : H19	K88	ウシ, ブタ
O8 : K87 : H-	K88	ウシ, ブタ
O9 : K35 : H-	K99	ブタ
O9 : K103 : H-	987P	ブタ
O20 : K+ : H-	K99	ウシ, ヒツジ
O20 : K101 : H-	987P	ブタ
O101 : K28 : H-	K99	ブタ, ウシ, ヒツジ
O115	K99	ウシ, ヒツジ
O138 : (H14) <sup>2</sup>		ブタ
O139 : K82 : H1 <sup>2</sup>		ブタ
O141 : H4 <sup>2</sup>	K88	ブタ
O149 : H10	K88	ブタ
O157 : H19	K88	ブタ

1. 初生獣のみが罹感する。(坂崎ら, 1992)
2. 本来はVero毒素産生菌。おもに離乳子ブタにみられる。

サブユニットAは細胞のタンパク合成を阻害する。SLTはウサギの腸管ループではエンテロトキシン様活性を示すが、ETECのエンテロトキシンと異なってcAMPやcGMPを刺激せず、おそらく粘膜細胞の障害による水の吸収阻害がその原因であろうと考えられている。EHECの感染によっておこる溶血性尿毒症症候群の最も重要な変化は、毛細血管内皮細胞の障害と血小板の減少で、特に腎にはSLTに対するレセプターの豊富なことが、EHECの感染で腎障害が多発する理由とされる。

EHECの感染にも上皮との接着因子が必要で、最も検出頻度の高いO157:H7ではプラスミド支配の線毛の役割があげられているが、これを否定する意見もある。表1には現在までに知られている人における下痢原性大腸菌の種類とその主な血清型を示した。ベロトキシン産生性の大腸菌(EHEC)はO157:H7以外にも現在50種近くの血清型が知られており、いろいろの血清型によって出血性大腸炎がおこりうる事が示唆され、わが国でも例えばO26やO55による該疾病の報告が

表3 ヒトの腸管外感染にみられる *Escherichia coli* のO群

感染	O群
尿路感染	O1, O2, O4, O6, O7, O8, O9, O11, O22, O25, O62, O75
敗血症	O1, O2, O4, O6, O7, O8, O9, O11, O18, O22, O25, O75
その他	O1, O2, O4, O6, O8, O9, O11, O21, O62
新生児髄膜炎	O1, O6, O7, O16, O18, O83

(坂崎ら, 1992)

表4 トリの敗血症および肉芽腫でもっとも頻度の高い *Escherichia coli* のO群

感染	O群
敗血症	O1, O2, O8, O71, O73, O78, O88
肉芽腫	O8, O9, O16

(坂崎ら, 1992)

ある。一方家畜には今のところEHECによる出血性大腸炎の発生がみられないことは興味深い。表2には家畜にみられる毒素原性大腸菌(ETEC)の主な血清型を示した。

大腸菌による疾病は腸管感染以外にも種々の疾病の原因となっており、表3には人における腸管外感染にみられる大腸菌のO群を示した。また各種の動物にその種ごとに特定の大腸菌によって特異な感染症がみられる。たとえば、マウスの肥厚性大腸炎はO115acによって起こり、また中ヒナにみられる肝臓の肉芽腫などはその好例である。表4にはトリ由来の非腸管感染症に関係する大腸菌のO群を示した。

このように、研究の進展にともなって大腸菌の病原機構がきわめて複雑で多様化することが明らかになってきた一方、大腸菌の感染・発症には、腸管免疫機構が深くかかわっており、このこととの関連を抜きにして大腸菌症を語るわけにはいかない。しかしこれに関する概論は他の機会にゆずりたい。