

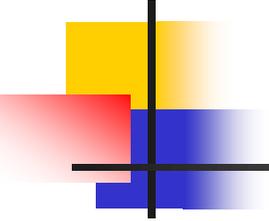
# 帯広協会病院 院内感染対策講演会

## 感染性胃腸炎の中の病原大腸菌

散発性下痢症からO群血清型分類された  
病原大腸菌検出の持つ意味  
—病原遺伝子からみた評価—



東栄病院 小児科 菊田英明  
平成28年10月12日



# 本日のお話の内容

---

- 感染性胃腸炎とは？
- 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の便細菌培養の結果
- 真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？
  - 病原大腸菌とは？
  - 東栄病院小児科での2年間(2008年～2010年)の便細菌培養の結果
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の検査法
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の発症状況
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子
  - Vero毒素
  - LEE (locus of enterocyte effacement)
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)、溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断と治療

ワクチンUpdate

# Google:東栄病院 医学豆知識

東栄病院 医学豆知識 - ( × 十

→ ↻ | google.co.jp/?gws\_rd=ssl#q=%E6%9D%B1%E6%A0%84%E7%97%85%E9%99%A2+%E5%8C%BB%E5%AD%A6%E8%B1%86%E7%9F%A5%E8%AD%98

Google ☆ リモートアクセスメニュー ☆ Bookmarks

GOOGLE 東栄病院 医学豆知識

すべて 地図 ニュース 画像 ショッピング もっと見る ▼ 検索ツール

約 1,820 件 (0.43 秒)

**医学豆知識 | 東栄病院**

[www.touei.or.jp/medknowledge.htm](http://www.touei.or.jp/medknowledge.htm) ▼

万一、情報の利用の結果、利用者において不都合が発生しましても、東栄病院では責任は負えないことをご了解の上、ご利用いただけますようお願い致します。内科.薬のしくみ.体の中のクスリの経路など、クスリの基礎知識。逆流性食道炎.最近胸やけがする。

**医学豆知識 – 脂肪肝 | 東栄病院**

[www.touei.or.jp/medknowledge\\_fatty\\_liver.htm](http://www.touei.or.jp/medknowledge_fatty_liver.htm) ▼

医学豆知識.脂肪肝.はじめに.食事内容が欧米化し、高脂肪食を多くとるようになったことなどにより、栄養過剰による脂肪肝が大変多くなっています。脂肪肝は比較的若い方にも多い病気です。脂肪肝とは、その名の通り肝臓、特に肝細胞の中に脂肪（主に中性...

## 小児科

[小児科疾患マニュアル](#) 

小さいお子さんがいる方の必携マニュアル

[園児の感染症について](#) 

北海道保育園保健協議会 創立15周年記念講演会より

[乳幼児の風邪、急性副鼻腔炎、蓄膿の違いとは](#) 

URIEM in Sapporo (2008, 9, 6) より

[人・メタニューモウイルス感染症](#) 

医療情報サイト「MyMed」に掲載

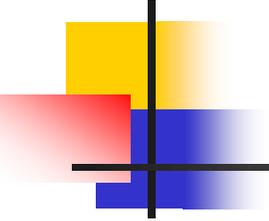
[新型インフルエンザ感染症で分かったこと（基礎から臨床まで）](#) 

北海道小児呼吸器感染症フォーラム(2010, 2, 13)より

[新しいワクチン（ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、子宮頸がん予防ワクチン）の心配事](#) 

札幌通信 531号 (2011)に掲載

一番下に掲載

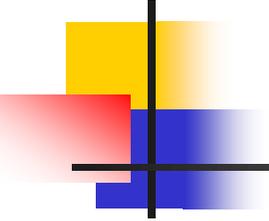


# 本日のお話の内容

---

- 感染性胃腸炎とは？
- 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の便細菌培養の結果
- 真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？
  - 病原大腸菌とは？
  - 東栄病院小児科での2年間(2008年～2010年)の便細菌培養の結果
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の検査法
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の発症状況
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子
  - Vero毒素
  - LEE (locus of enterocyte effacement)
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)、溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断と治療

ワクチンUpdate



# 感染性胃腸炎の原因

---

- ウイルス：脱水にならない限り7日位で自然治癒。  
(おなかの風邪)：親は気にする(ロタ？ノロ？)
- 細菌：抗菌薬による治療を必要とする場合がある。  
(食中毒)：医者が気になる

院内感染の立場からは、両方重要であるが、  
小児科医師の立場では、細菌性胃腸炎が重要

## 原因は？

# 「まぐろのごまフライ」によるヒスタミン食中毒

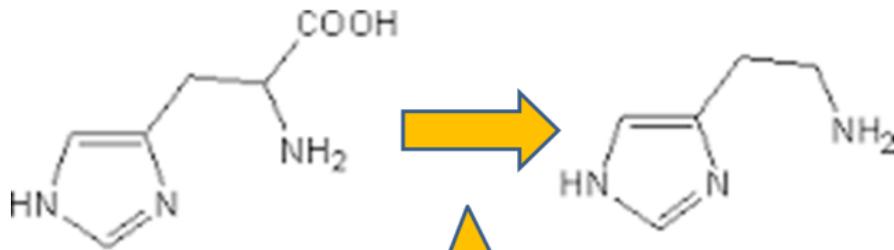
- 平成 21年1月21日に札幌市内のA小学校で給食後、数分～30分。
- 症状：顔面に（特に口周、耳介）しびれ、かゆみ、紅潮、頭痛、腹痛。
- 279名発症（給食接種者：512名）。
- 原料のマグロが加工や調理中ではなく、いずれかの保管中に温度不備。
- 多くは 6～10 時間で回復。重症例には、抗ヒスタミン剤の投与により速やかに治癒。

# ヒスタミン食中毒

マグロ(33%)、カジキ(18%)、サバ(13%)、イワシ、ブリ、アジなど一般にヒスチジンを豊富に含む赤身の魚やその加工品が原因となる。

ヒスチジン

ヒスタミン



ヒスタミン産生菌

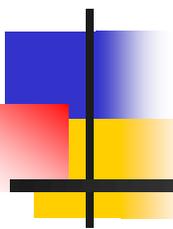
**耐熱性:**ヒスタミンは熱に安定であることから、一度生成されると焼き物や揚げ物などの加熱調理済みの食品であっても食中毒が発生。

ヒスチジン脱炭酸酵素を有する細菌: *Morganella morganii* などの腸内細菌及び *Photobacterium damsela* などの海洋由来菌。

# 国内におけるヒスタミンによる食中毒の発生状況（厚生労働省調べ）

	件数	患者数
平成19年	7	73
平成20年	22	462
平成21年	12	550
平成22年	6	32
平成23年	7	206
平成24年	9	113
平成25年	7	190
平成26年	7	61
平成27年	13	405

感染性胃腸炎ではない



**ウイルス性胃腸炎を疑った時に、  
どれくらいウイルスが検出されるか？**

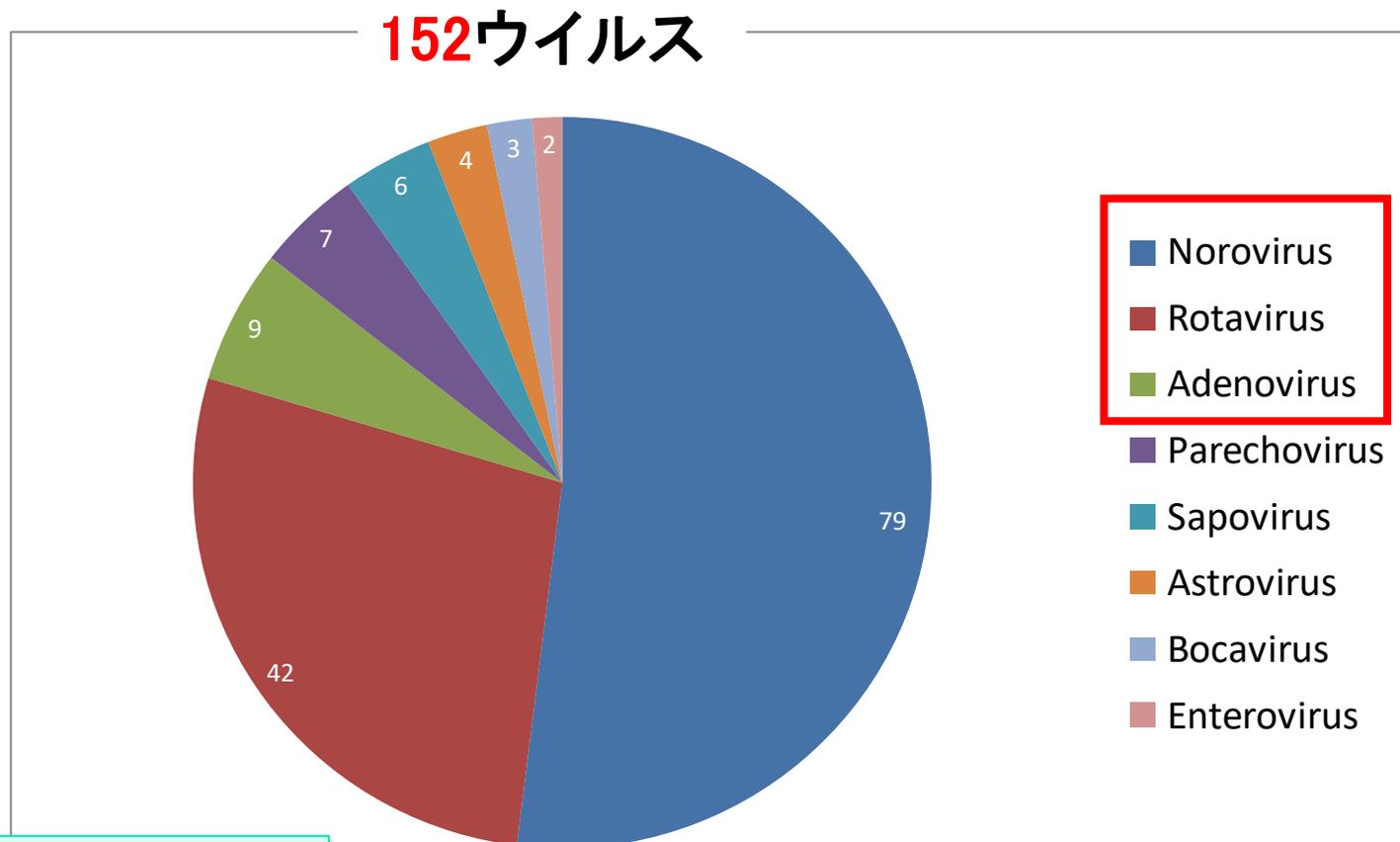
---

**流行時**

**細菌性胃腸炎でなさそうな胃腸炎**

# ウイルス性胃腸炎を疑う126検体(子ども) からのウイルス検出 (2009-2015年)

- 126検体の113検体からウイルス検出(90%)
- 126検体から152個のウイルス
- 複数のウイルス検出は33%



院内感染ではノロウイルスが重要

東大、日大: 牛島廣治先生

# 小児の胃腸炎患者からのウイルス検出状況 (2009 ~ 2015)

Year	No. of specimens	No. of positive cases (%)	No. of positive cases for diarrheal virus (%)										
			RAV	RBV	RCV	NoV GI	NoV GII	SV	AdV	HAstV	EV	HPeV	AiV
2009-2010	515	375(72.8)	95	0	0	0	210	16	31	0	43	43	1
2010-2011	535	356(66.5)	112	0	0	1	215	26	14	3	37	32	1
2011-2012	599	406(67.8)	107	0	1	0	190	29	48	29	39	46	0
2012-2013	732	539(73.6)	162	0	1	7	315	43	41	22	27	35	0
2013-2014	527	421(79.9)	21	0	2	1	314	39	35	32	57	57	0
2014-2015	459	365(79.5)	141	0	3	3	233	19	17	26	36	72	0
Total	3,367	2,462 (73.1)	638 (18.9)	0	7 (0.2)	12 (0.4)	1477 (43.9)	172 (5.1)	186 (5.5)	112 (3.3)	239 (7.1)	285 (8.5)	2 (0.1)

東大、日大: 牛島廣治先生

# ノロウイルスの遺伝子学的検討

GII. 4

GII

GII. 17

GIV

GVI

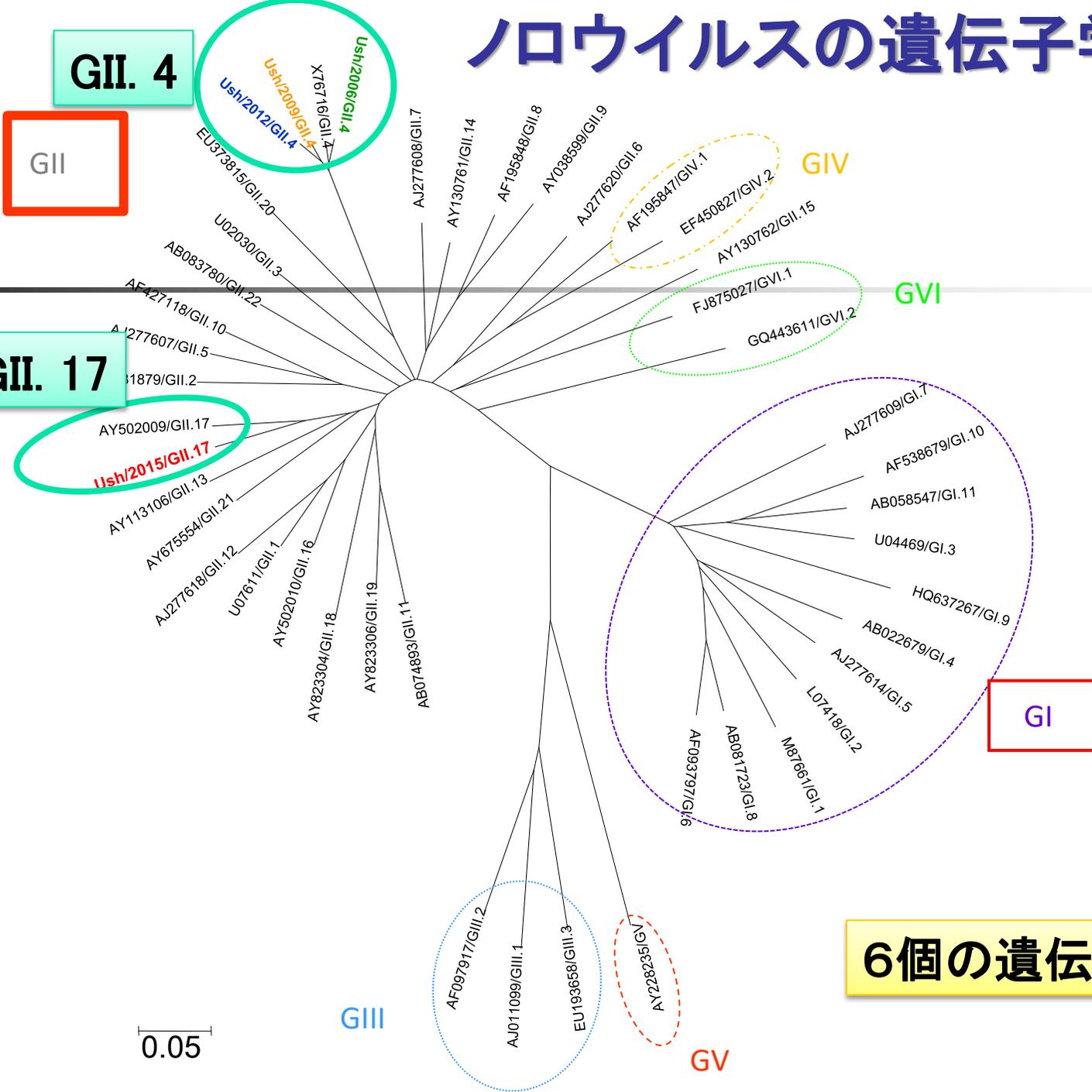
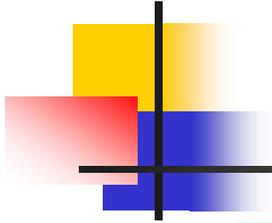
GI

6個の遺伝子型

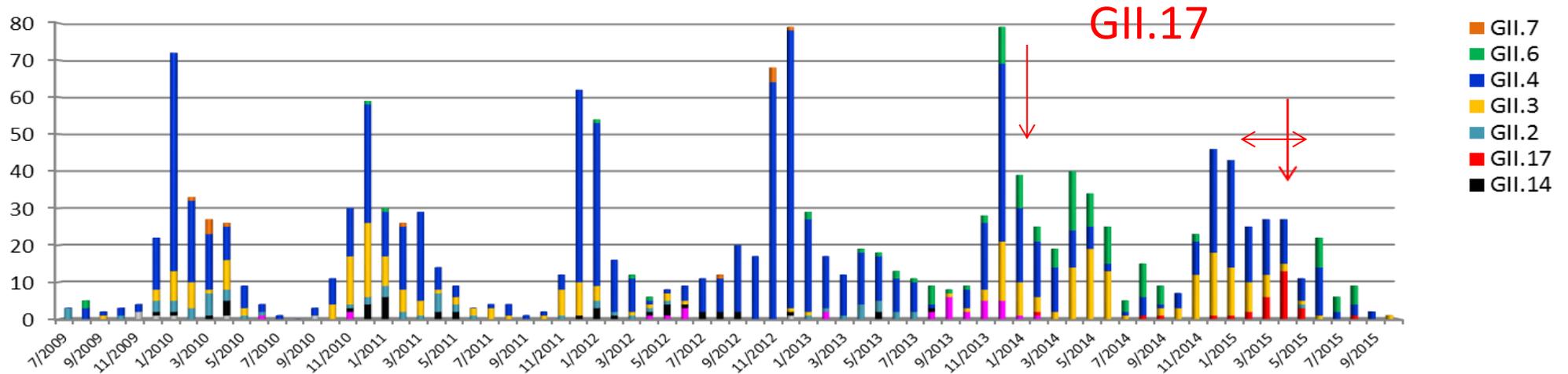
0.05

GIII

GV



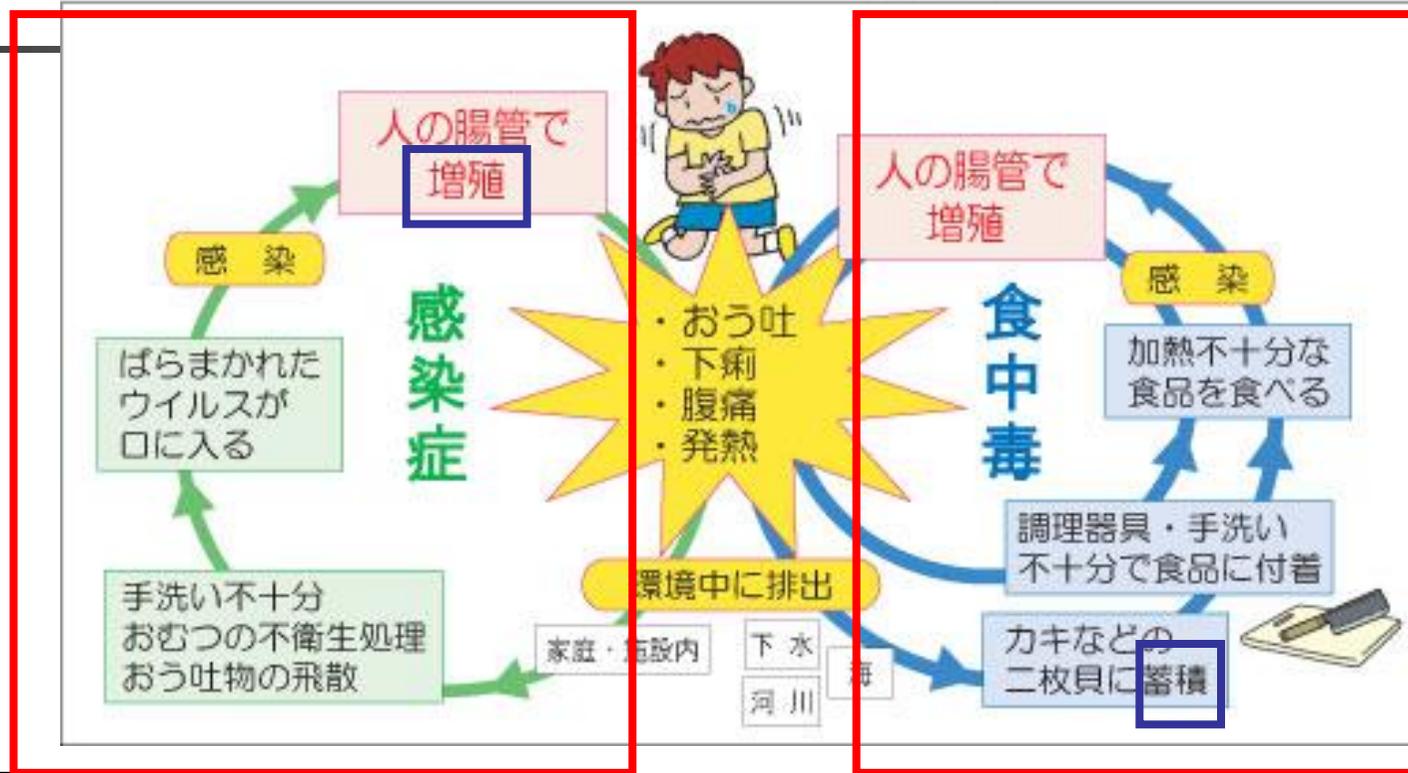
# ノロウイルスGIIのわが国での分布 2009—2015



- 「GII.17」という型が急激に増え2016年2月以降は、すべてこの型になった。
- イムノクロマトキットでの検出感度の低下。→偽陰性のことがある。院内感染では注意が必要
  - GII.4:  $10^6 \sim 10^7$ コピー数/g
  - GII.17:  $10^8 \sim 10^9$ コピー数/g

# ノロウイルス胃腸炎

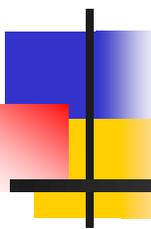
ノロウイルスの感染経路



## ウイルス性胃腸炎

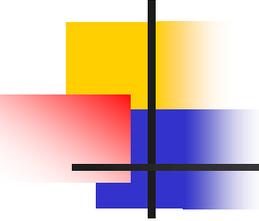
おなかの風邪→散発的に長期間にわたり発症。→病院でも防ぐのは難しい。

主に食べ物(生カキが多い)もしくは調理人が患者の時に起きる可能性がある。  
→ 一度に院内で集団発症。防がなければならない。



**細菌性胃腸炎をどのような時に疑うか？**

---

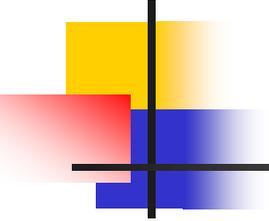


## 細菌性胃腸炎を疑い、便培養の適応

---

- 発熱：4日以上持続
- 下痢：1週間以上改善しない（抗菌薬投与なし）
- 腹痛：食後、排便前だけでなく持続
- 便性状：粘液、血液の混入。腐敗臭
- CRP強陽性

少なくとも1個以上ある症例

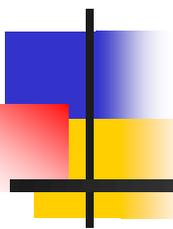


# 本日のお話の内容

---

- 感染性胃腸炎とは？
- 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の便細菌培養の結果
- 真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？
  - 病原大腸菌とは？
  - 東栄病院小児科での2年間(2008年～2010年)の便細菌培養の結果
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の検査法
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の発症状況
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子
  - Vero毒素
  - LEE (locus of enterocyte effacement)
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)、溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断と治療

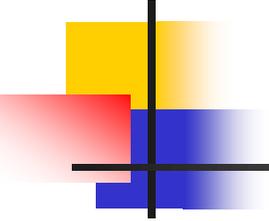
ワクチンUpdate



# 細菌性胃腸炎を疑った患者からの 原因細菌の検出（2005～2008年）

---

どのくらい下痢の原因となる細菌が検出  
されるか？

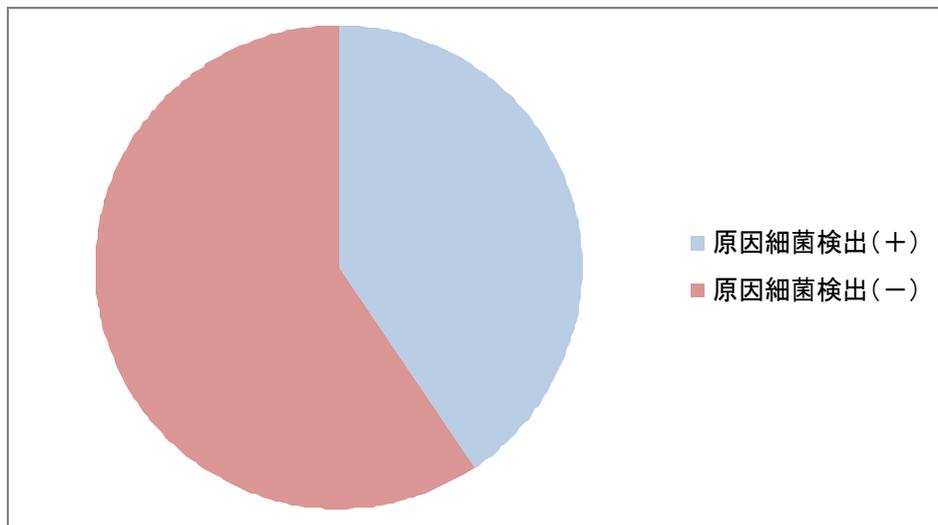


# 細菌性腸炎

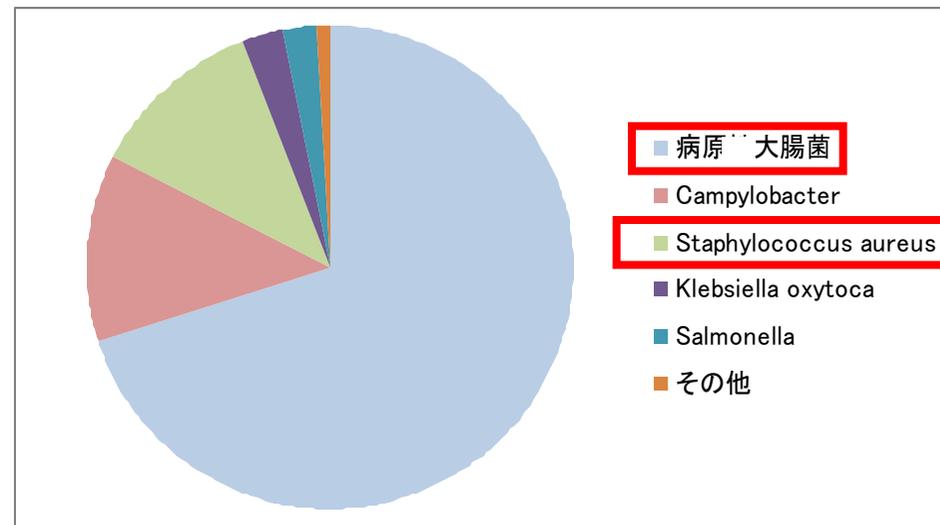
---

- 病原大腸菌(下痢原性大腸菌)
- サルモネラ
- カンピロバクター
- 腸炎ビブリオ
- エルシニア
- 黄色ブドウ球菌: **エンテロトキシン**

# 細菌性胃腸炎を疑った患者からの原因細菌の検出(2005~2008年)

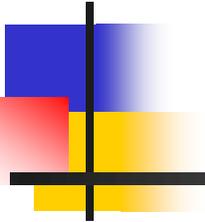


原因細菌検出(+)	287 (40.6%)
原因細菌検出(-)	420 (59.4%)



病原 大腸菌	201 (70.0%)
Campylobacter	36 (12.5%)
Staphylococcus aureus	33 (MRSA:4) (11.5%)
Klebsiella oxytoca	8 (2.9%)
Salmonella	7 (2.4%)
その他	2 (0.7%)

**40.6%から原因細菌検出**



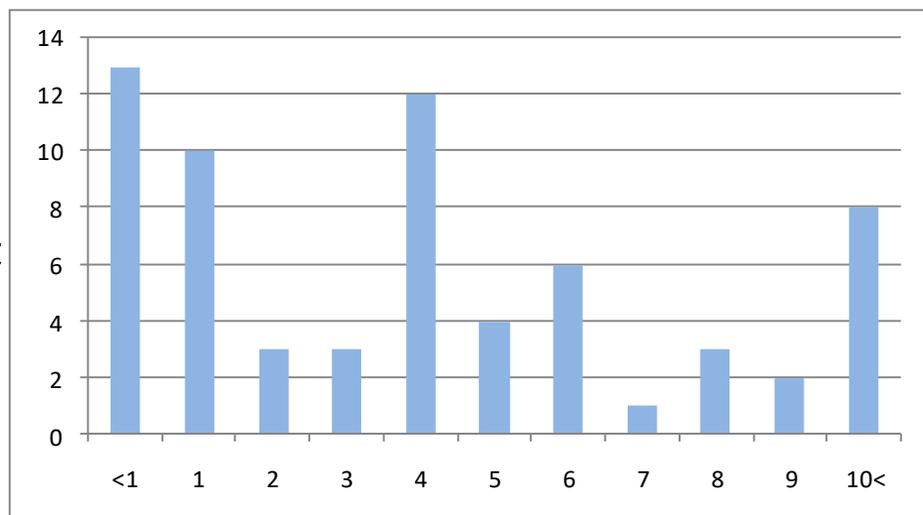
## 2008年の病原大腸菌と黄色ブドウ球菌

---

黄色ブドウ球菌は下痢の原因なのか？

# 2008年：病原大腸菌（下痢原性大腸菌）と黄色ブドウ球菌検出患者の年齢の比較

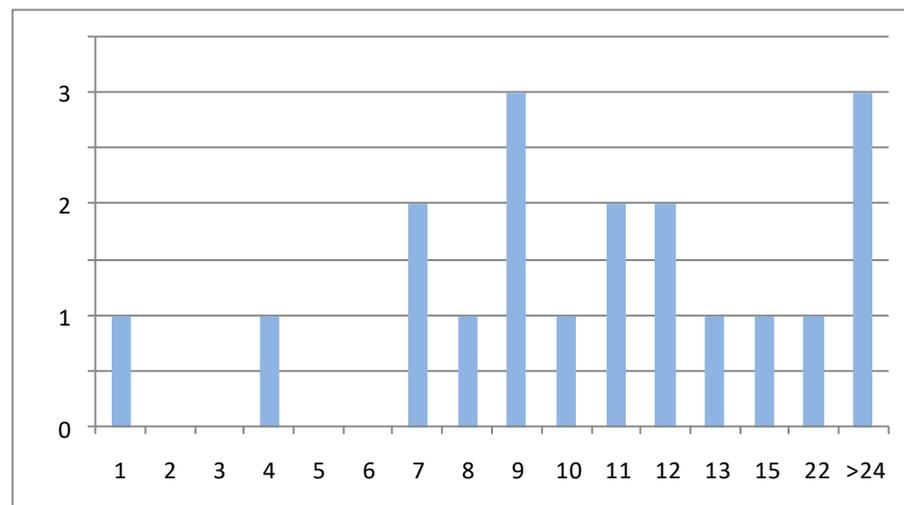
## 病原大腸菌(66検体)



年齢(歳)

乳幼児に多い

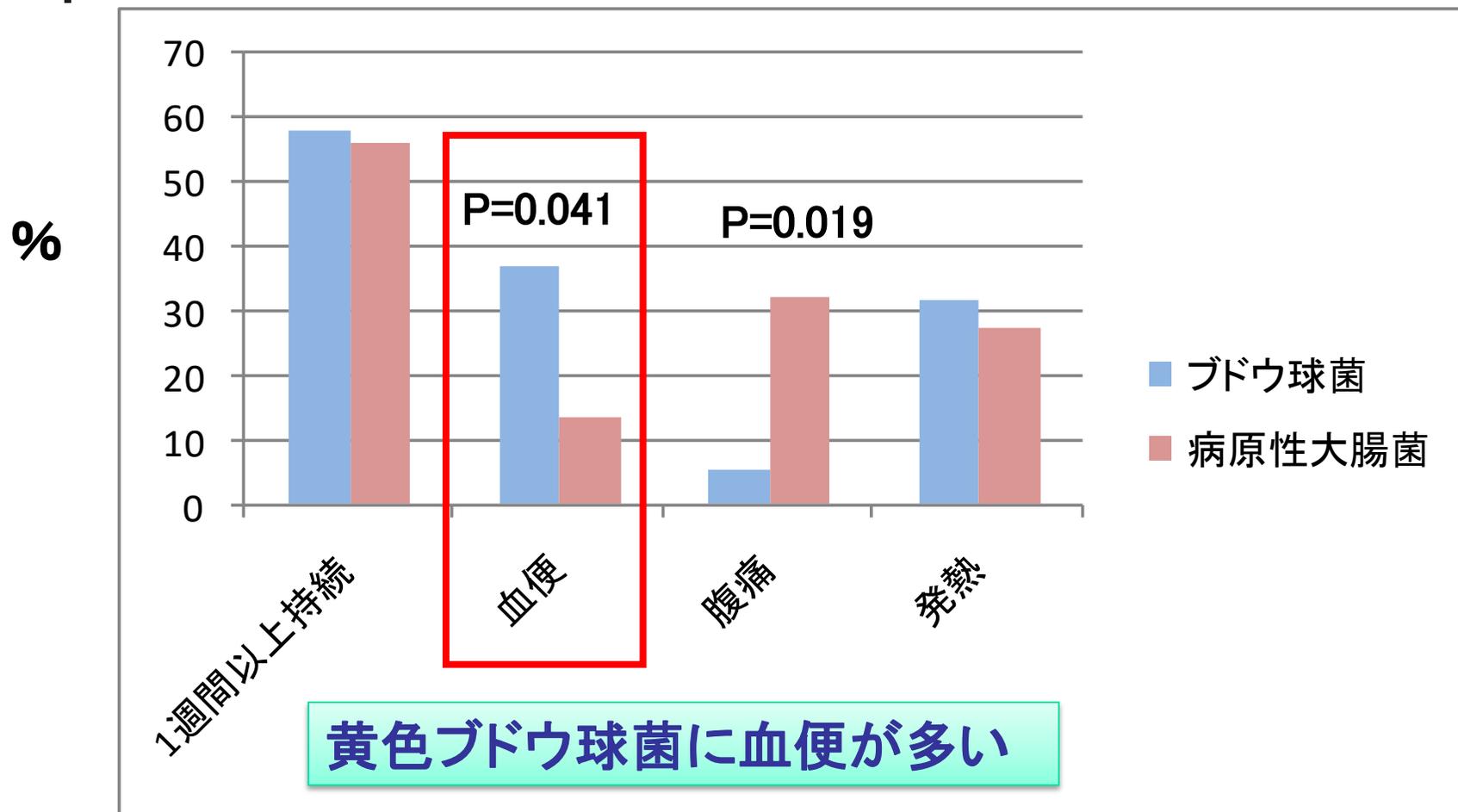
## 黄色ブドウ球菌(19検体)

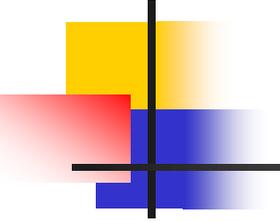


年齢(月)

2歳以下に多い

# 2008年：黄色ブドウ球菌と病原大腸菌の 臨床症状の比較

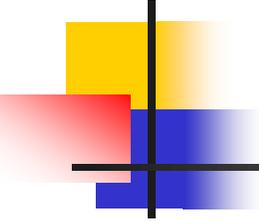




# 興味ある血便の1例

---

- H20,8,19:38週、3150g at birth 帝切、母乳＋Milk
- 生後1か月から点状出血の便のため、S病院からH大学小児外科を受診し、経過観察となる。
- 生後3か月に当院受診、貧血なし、血小板正常。
- T病院小児外科を受診し、注腸造影で正常、経過観察となる。
- 当院にて、便培養で黄色ブドウ球菌検出。
- CCL投与し次の日から、生後1か月～3か月、毎日続いていた血便が、1日で消失した。

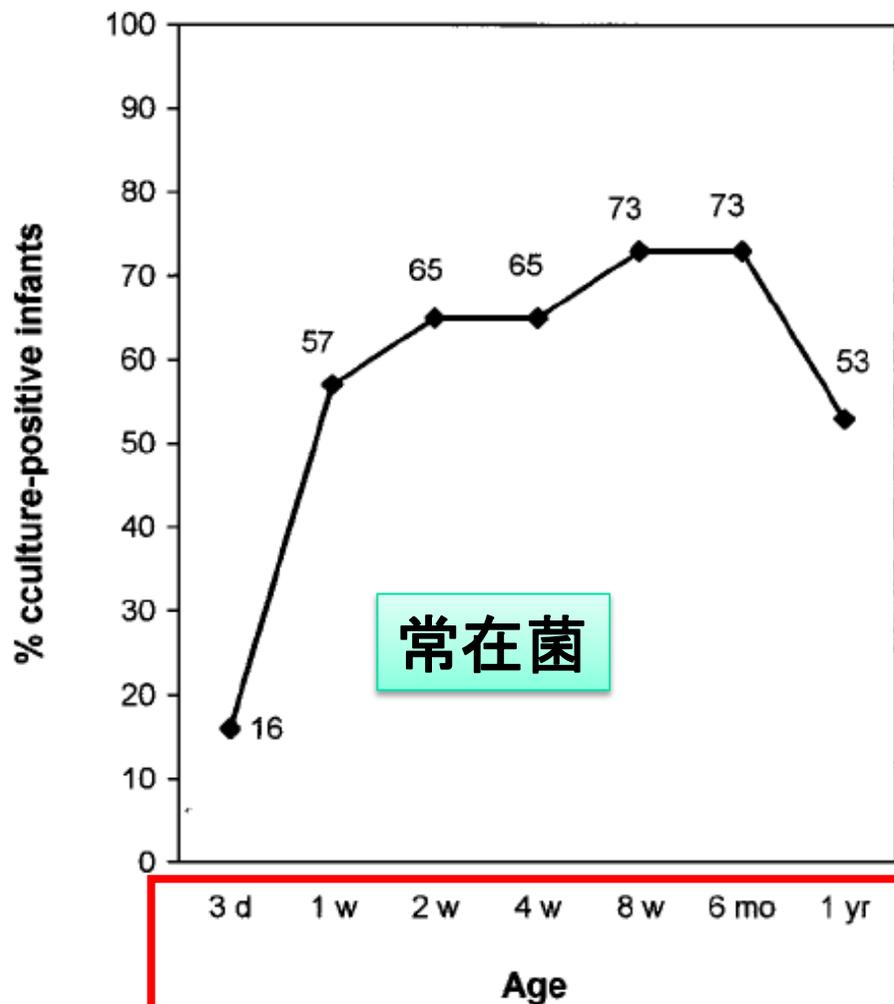


# 黄色ブドウ球菌による腸炎の報告

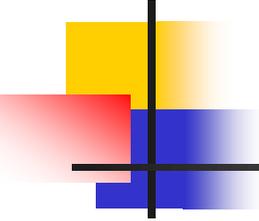
- **毒素型の食中毒**
  - 食後、約3時間と早く発症。
  - エンテロトキシン(熱に対して抵抗性)による嘔吐、下痢
- **重症例の腸炎:毒素型?直接侵襲?**
  - 新生児で、重症例のMSSAによるenterocolitisの報告はある。(Ped Infect Dis J. 1999: 18; 169)
  - 新生児、乳幼児で、抗菌薬使用後にMRSAによる重症例のenterocolitis(小腸に潰瘍)の報告がある。(Eur J Pediatr 1999: 158; 431, J Pediatr Surg 1999: 34: 381)

免疫力の低い子どもに腸炎?

# 健康乳児の便中黄色ブドウ球菌の検出

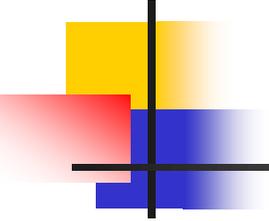


- 黄色ブドウ球菌75検体中 **43%がToxinを産生**
  - SEA(ブドウ球菌エンテロトキシンA): 13%
  - SEB: 7%
  - SEC: 23%
  - SED: 4%
  - TSST-1(毒素性ショック症候群毒素1型): 11%



# 今回の黄色ブドウ球菌による下痢

- 持続性下痢(特に**血便**)、発熱が多い。
- MRSAは2/19(10.5%) と多くない。
- MSSAは他の抗菌薬には感受性があるが、**ホスミシン耐性が17/19(89.5%)多い**。(とびひ:MSSA: 20.5%; MRSA: 14.3%)
- 健康乳幼児で、このようなブドウ球菌による下痢の報告がない。**2歳以下の免疫力の弱い子**に発症？
- ブドウ球菌は早期に定着するため、今回検出されたブドウ球菌が下痢の原因か**不明**？



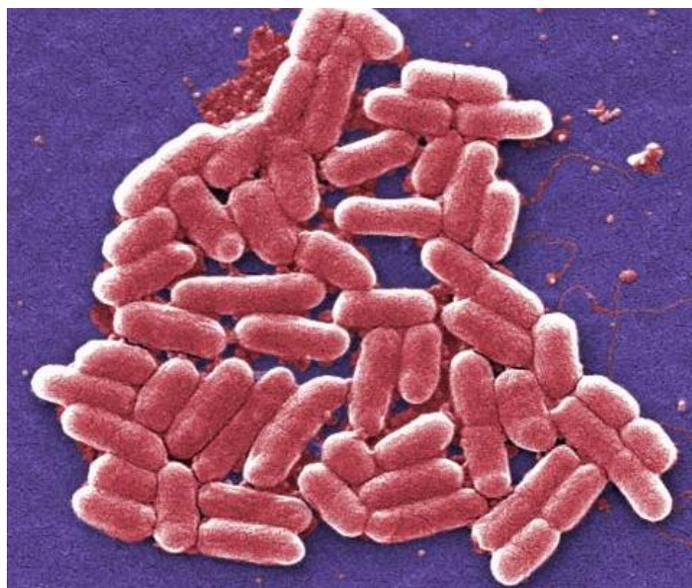
# 本日のお話の内容

---

- 感染性胃腸炎とは？
- 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の便細菌培養の結果
- 真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？
  - 病原大腸菌とは？
  - 東栄病院小児科での2年間(2008年～2010年)の便細菌培養の結果
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の検査法
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の発症状況
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子
  - Vero毒素
  - LEE (locus of enterocyte effacement)
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)、溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断と治療

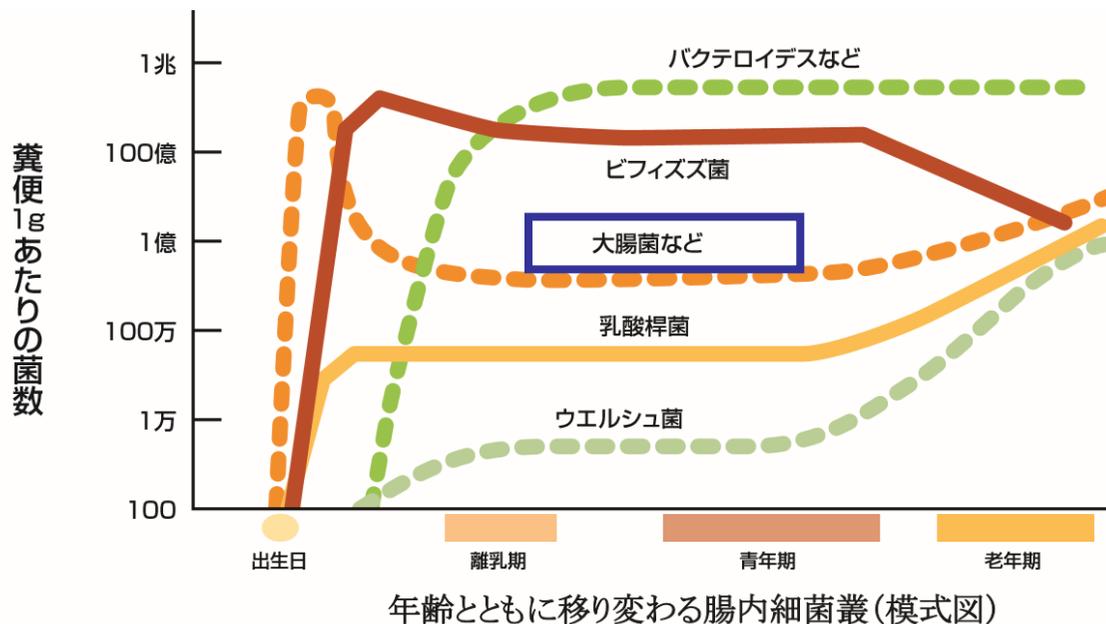
ワクチンUpdate

# 大腸菌



CDC

グラム陰性の桿菌

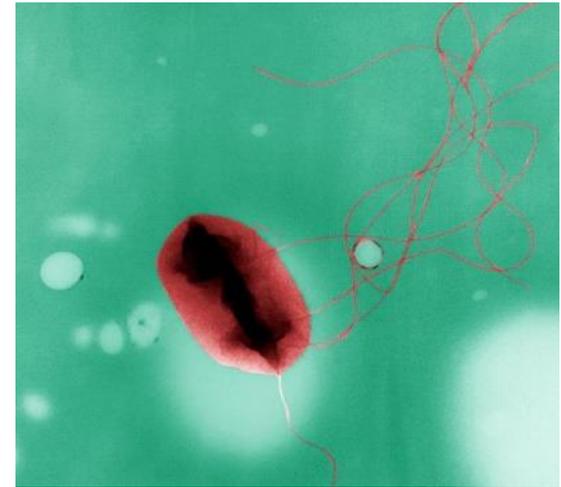


『腸内菌の世界』(光岡知足/冬至書房新社)より改編

- 出生後はじめて排泄される胎便は通常無菌であるが、**生後1日目**にはほとんどの新生児の糞便内に大腸菌、腸球菌などが認められるようになる。

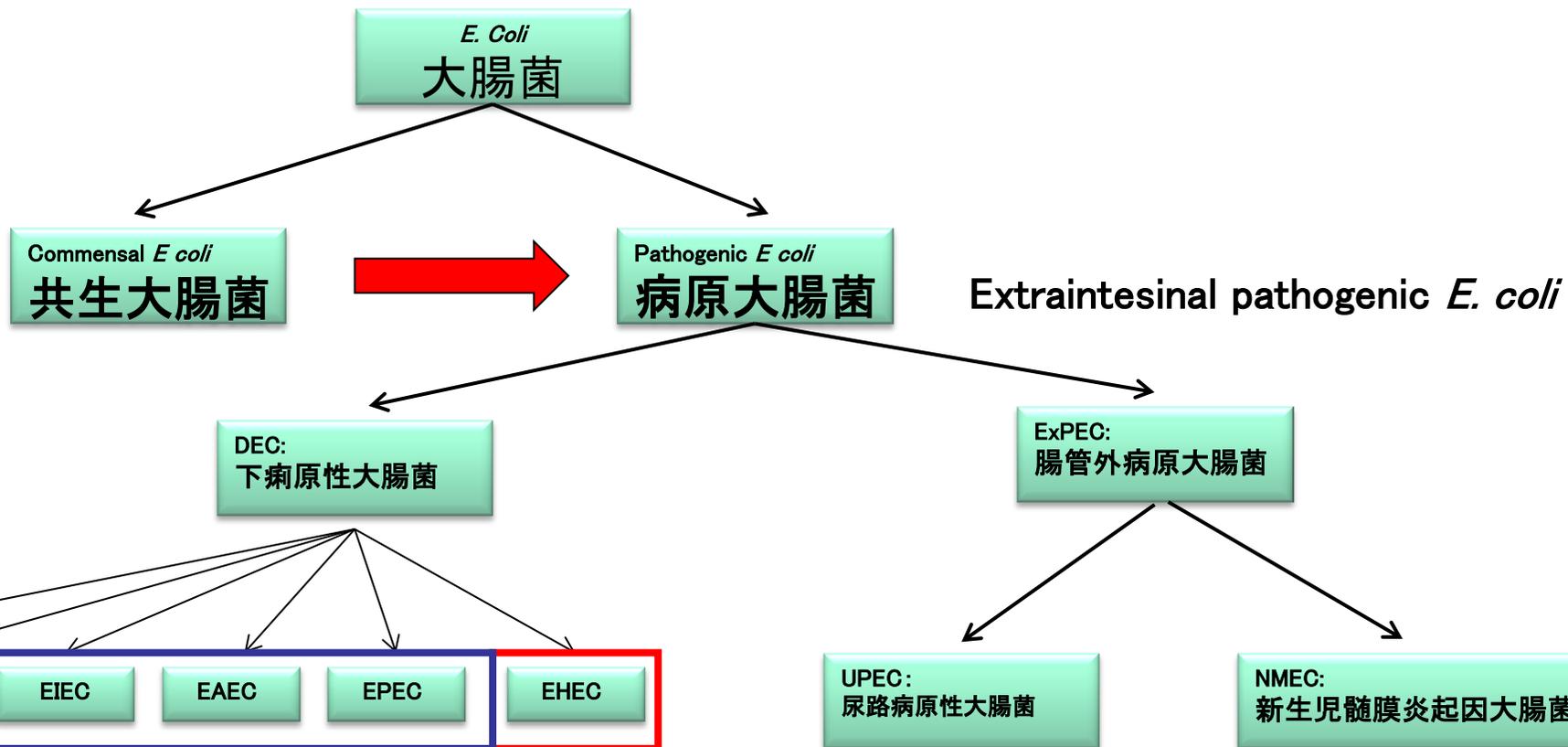
# 大腸菌

- 腸内細菌：100～3000種類の細菌が100兆個～1000兆個生存。重量にすると約**1.5～2kg**に相当。（一般にヒトの細胞数の16倍に匹敵）
- 大腸菌：ヒト腸内常在細菌の0.1%以下。大部分は**無害**。（残りの大部分は、バクテロイデスBacteroides属やユーバクテリウムEubacterium属などの偏性嫌気性菌）



CDC

# 大腸菌の分類



Uropathogenic *E. coli*

Neonatal meningitis *E. coli*

## 病原大腸菌(下痢原性大腸菌)

- 腸管病原性大腸菌 (Enteropathogenic *E. coli*: EPEC)
- 腸管侵入性大腸菌 (Enteroinvasive *E. coli*: EIEC)
- 腸管毒素原性大腸菌 (Enterotoxigenic *E. coli*: ETEC)
- 腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic *E. coli*: EHEC)
- 腸管凝集性大腸菌 (Enter aggregative *E. coli*: EAEC)

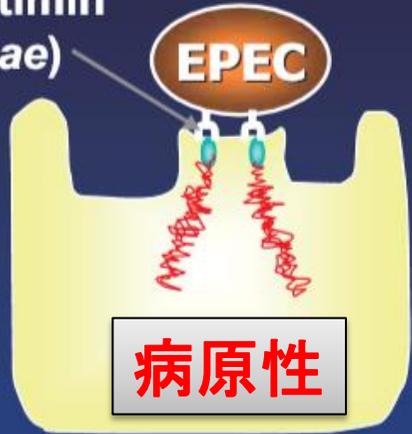
他にDECに入る可能性を否定できないものに、  
分散付着性大腸菌 (Diffusely Adherent *E. coli*, DAEC)  
EAEC耐熱性毒素1 (EAST1) の遺伝子を保有するEAST1遺伝子保有大腸菌 (EAST1EC)

ベロ毒素産生性大腸菌VTEC (Verotoxin producing *E. coli*)  
志賀毒素産生性大腸菌STEC (Shiga toxin-producing *E. coli*)

# DECの病原機構：遺伝子は違う

西川 禎一先生

病原接着因子  
Intimin  
(*eae*)



病原性

Intimin  
(*eae*)

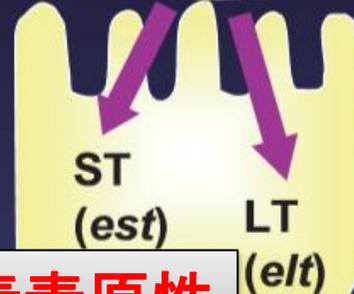


出血性

毒素原性

Stx:志賀毒素  
1型(Stx1)  
2型(Stx2)

EPEC



ST:耐熱性腸管毒素  
—STp(ブタ型)、STh(ヒト型)  
LT:易熱性腸管毒素

DAEC



分散付着性

EIEC



侵入性

EAggEC



凝集性

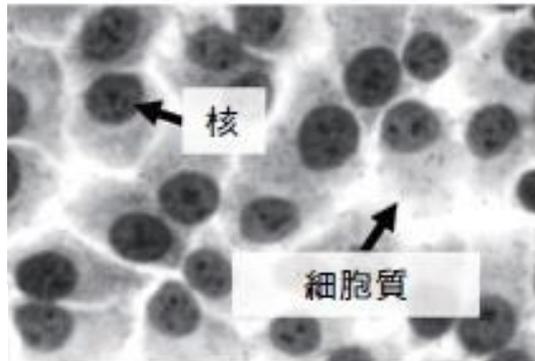
EAST1EC



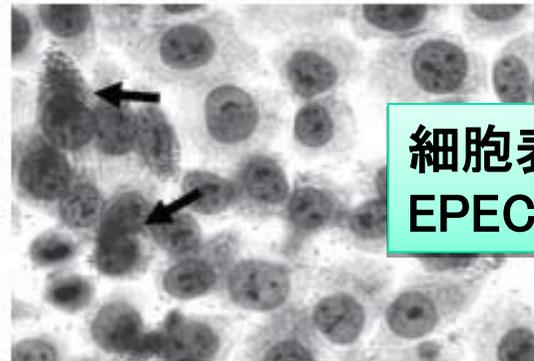
EAST1遺伝子保有大腸菌

# 病原大腸菌のHEp-2細胞付着

HEp-2細胞

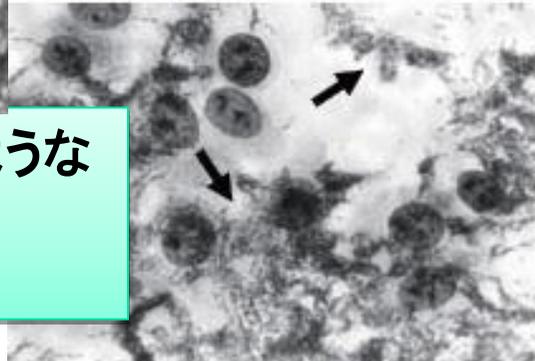


局在接着  
(Localized adherence, LA)



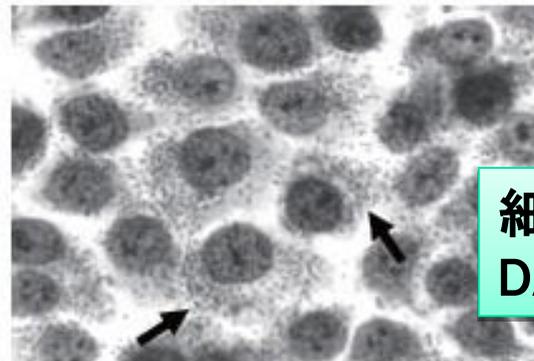
細胞表面にマイクロコロニー  
EPEC、EHEC

凝集接着  
(Aggregative adherence, AA)

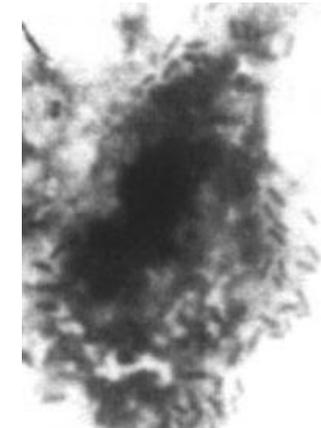
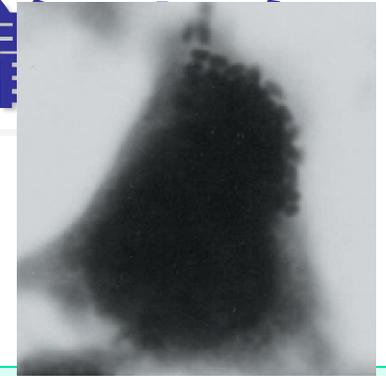


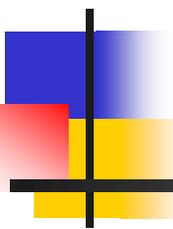
レンガを積んだような  
凝集接着  
EAEC

分散接着  
(Diffuse adherence, DA)



細胞表面に均一に接着  
DAEC





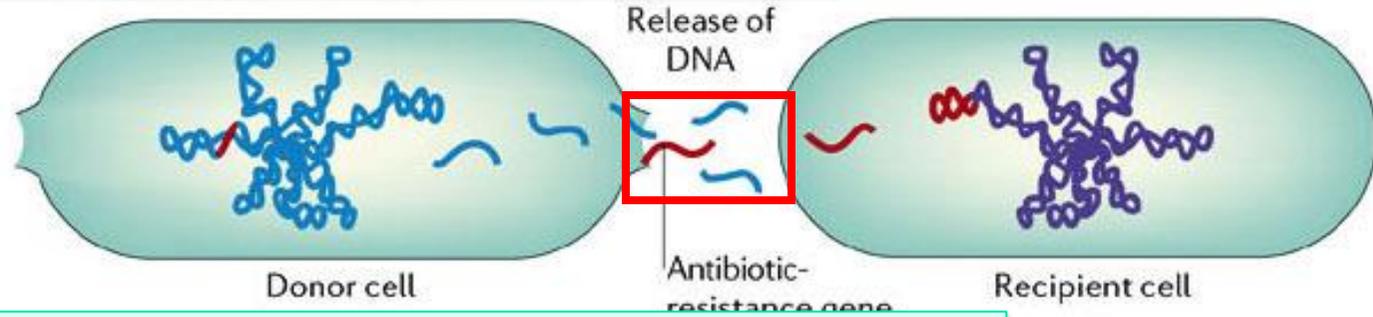
# 大腸菌はどのように進化してきたか？

---

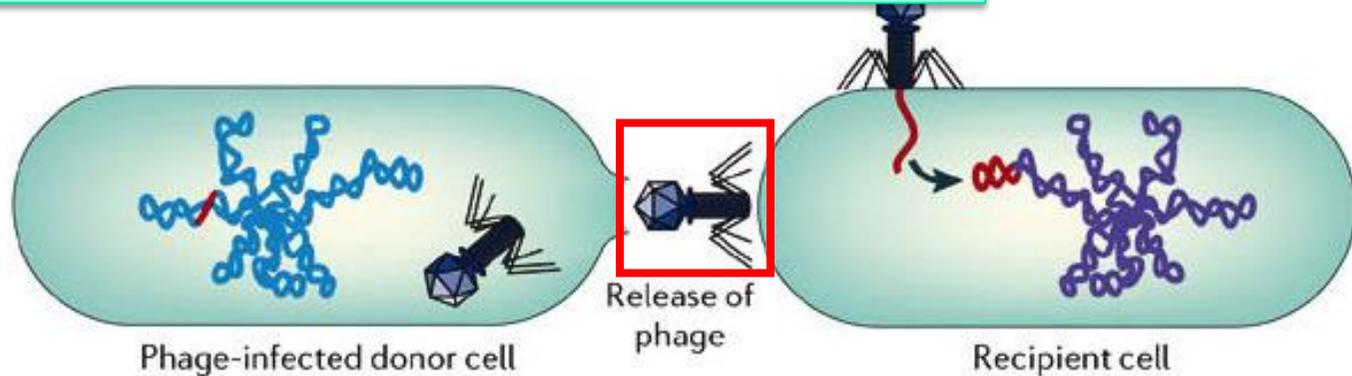
病原遺伝子を獲得

病原遺伝子の獲得 II 遺伝子導入

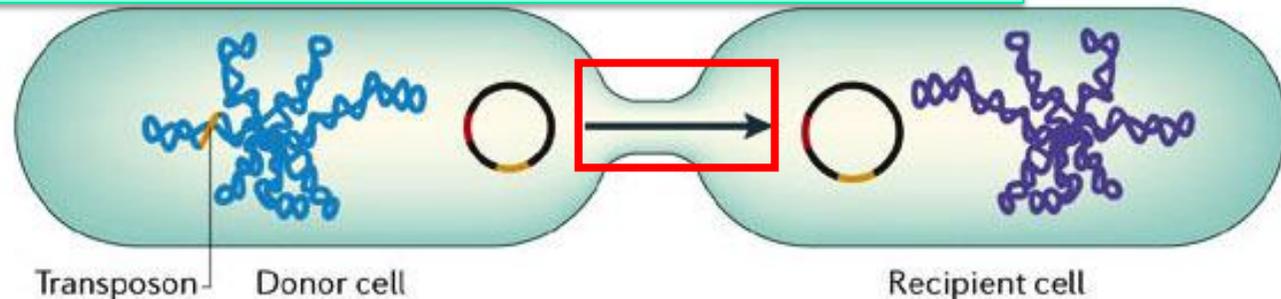
Transformation (形質変換): DNA断片



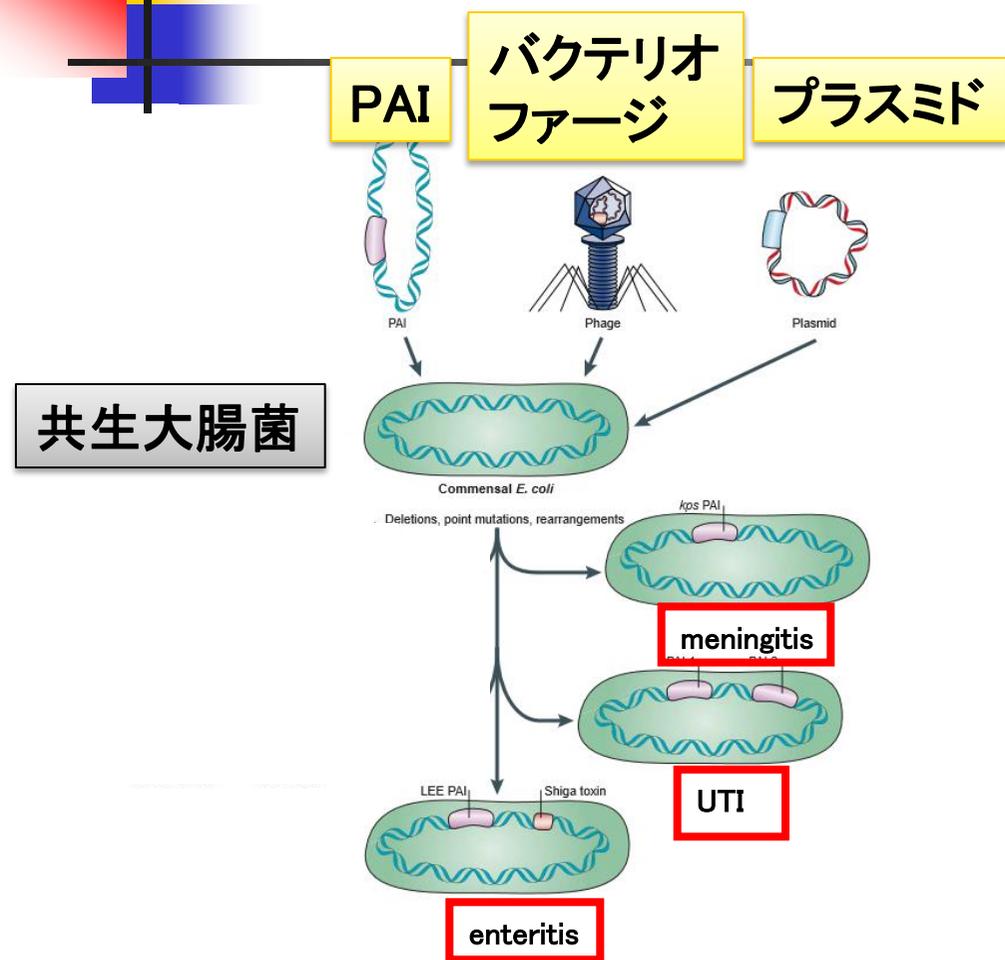
Transduction (形質導入): バクテリオ・ファージ



Conjunction (接合): plasmid: 細胞と細胞の接触

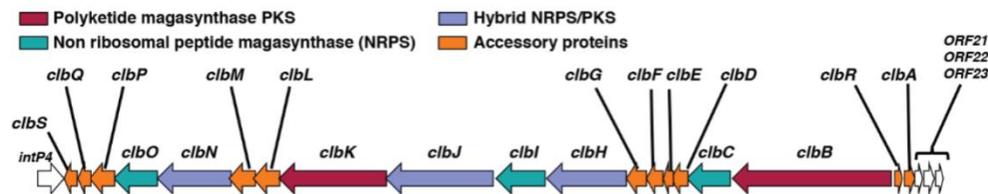
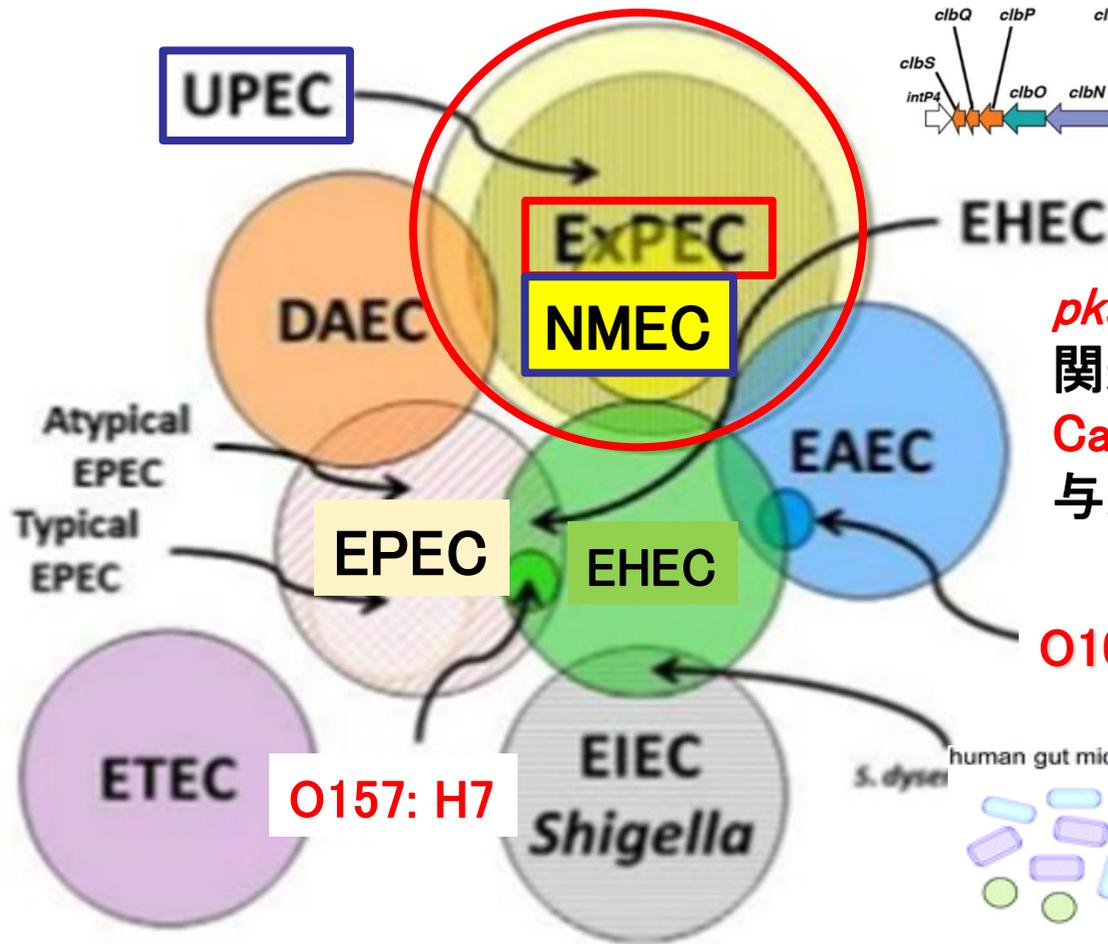


# 病原大腸菌の違い



- Pathogenicity islands (PAI):
  - 病原遺伝子の集まっている遺伝子部位。
  - 形質変換、形質導入、接合などにより、病原遺伝子(10 to 200 kb)を導入し、細菌の**染色体内**に組み込まれる。
- バクテリオ・ファージ
  - 細菌に感染するウイルス(**形質導入**)。
  - 細菌の**染色体内**に組み込まれたり、**染色体外**の存在。
- プラスミド
  - 接合によって遺伝子が導入。
  - 細菌内で複製され、娘細胞に分配される**染色体外**の環状DNA分子。

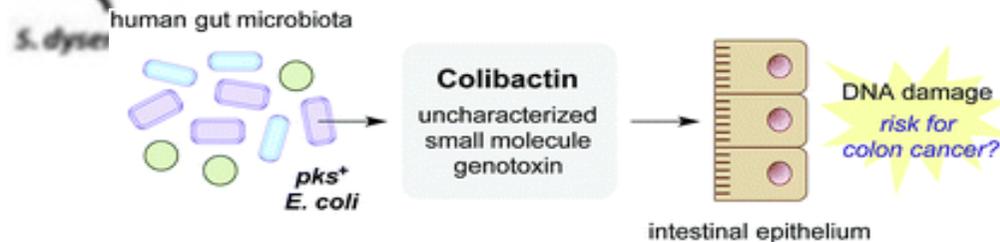
# 病原大腸菌



*pks*: ExPEC (敗血症と尿路感染症)に関連のある pathogenicity island (PI)。Calibactin (ヒトの遺伝子DNA障害を与えるGenotoxin)をコード。

O104: H4

O157: H7



# 付着のための病原因子

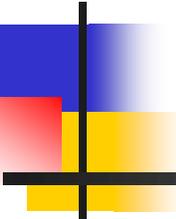
病原大腸菌	付着のための病原因子	共有する病原大腸菌
EHEC	Intimin	EPEC
	Adhesin	
	ToxB	
	Paa	EPEC
	Efa-1/LifA	
	Long polar fimbriae (LPF)	EPEC
EPEC	Saa	
	OmpA	MNEC
EPEC	Bundle-forming pilus (BFP)	
UPEC	P (Pap) fimbriae	
	Dr adhesins	DAEC
	F1C fimbriae	
	S fimbriae	MNEC

病原大腸菌により、特異的なものと共有する付着因子が存在する。

# 新生児髄膜炎起因大腸菌 (MNEC) の病原因子

病原因子	作用	共有する病原大腸菌
S fimbriae	Adhesin	UPEC
OmpA	Adhesin	EHEC
IbeA, B, C	Promotes invasion	
AsIA	Promotes invasion	
K antigen capsules (K-1: >80%)	Antiphagocytic	
Chu (Shu)	Iron acquisition, haem transport	EIEC, UPEC
Cytotoxic necrotizing factors (CNF-1,-2)	Altered cytoskeleton, necrosis	UPEC

MNECに高頻度に存在する病原因子と他の病原大腸菌と共有する病原因子が存在する。



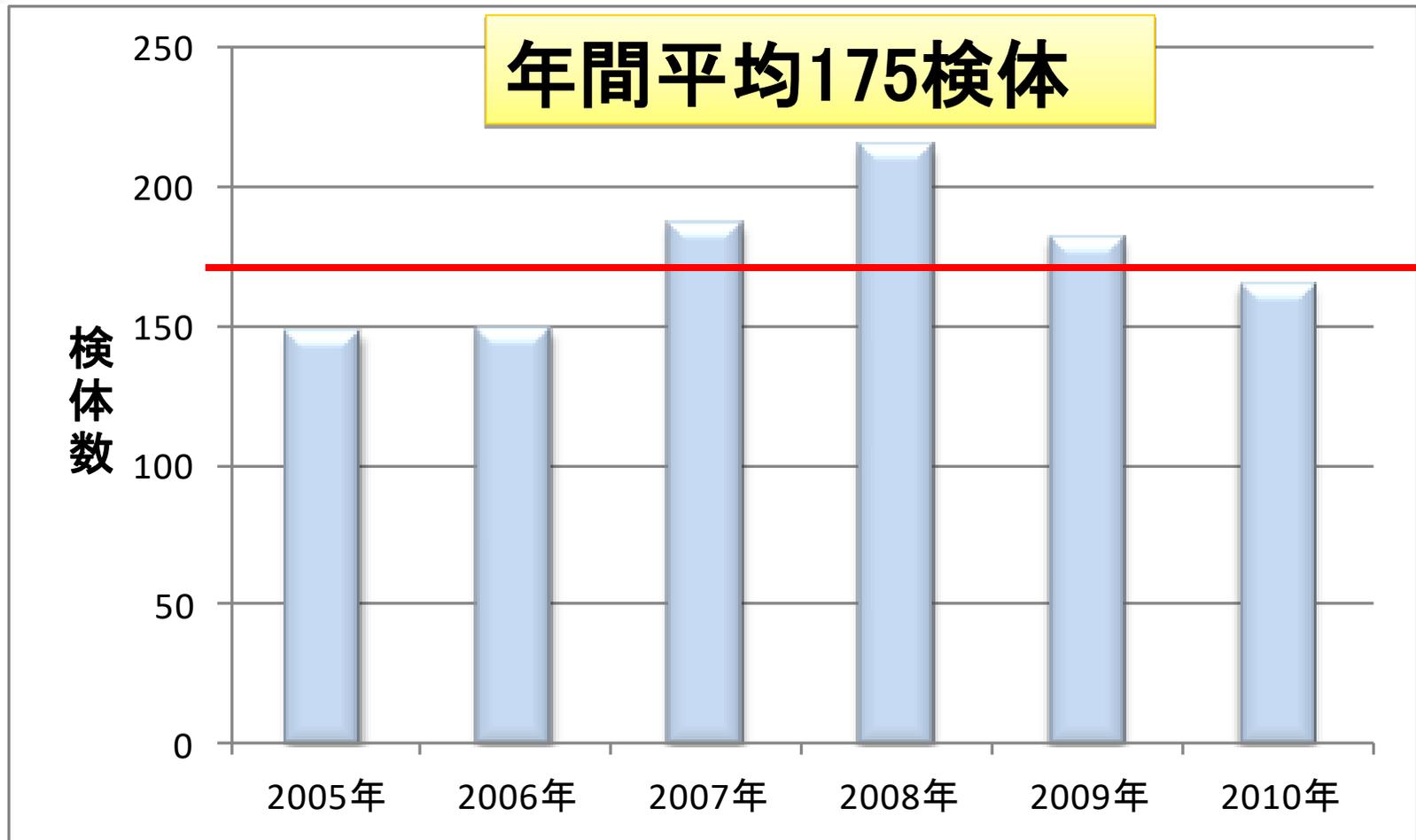
## 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の 便細菌培養の結果 (合計1046検体)

---

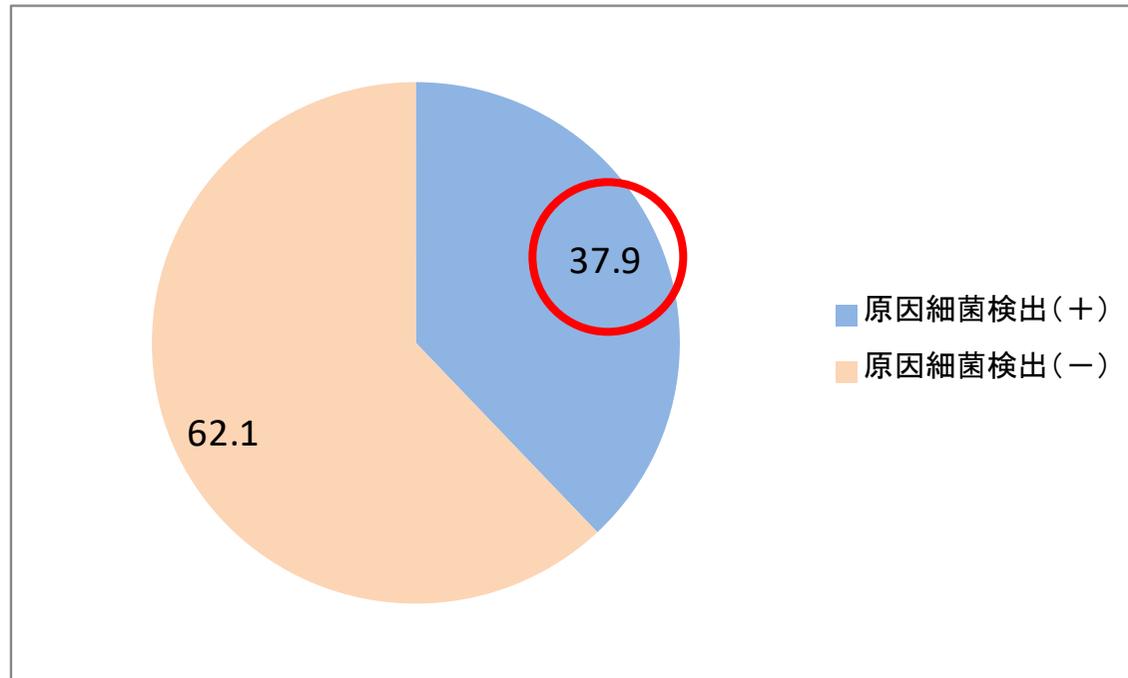
病原大腸菌(O群血清型と凝集する大腸菌)  
はどのくらい検出されるのか？

便		
検査項目	結果	目的菌
		1. 病(下痢)原性大腸菌 陽性
		2. ペロトキシン (-)
		3. キラネロバクテリウム属 (-)
根拠	培養同定検査 (開は常在菌、閉は目的菌を示す)	菌量
	培養同定検査 (消化器) 大腸菌のみを認め〇抗原同定を実施 大腸菌〇抗原同定	
	① (閉) Escherichia coli O1	(+)
	大腸菌ペロトキシン検査は、陰性です。 嫌気性培養同定検査は、陰性です。	

# 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)での便培養数(合計1046検体)

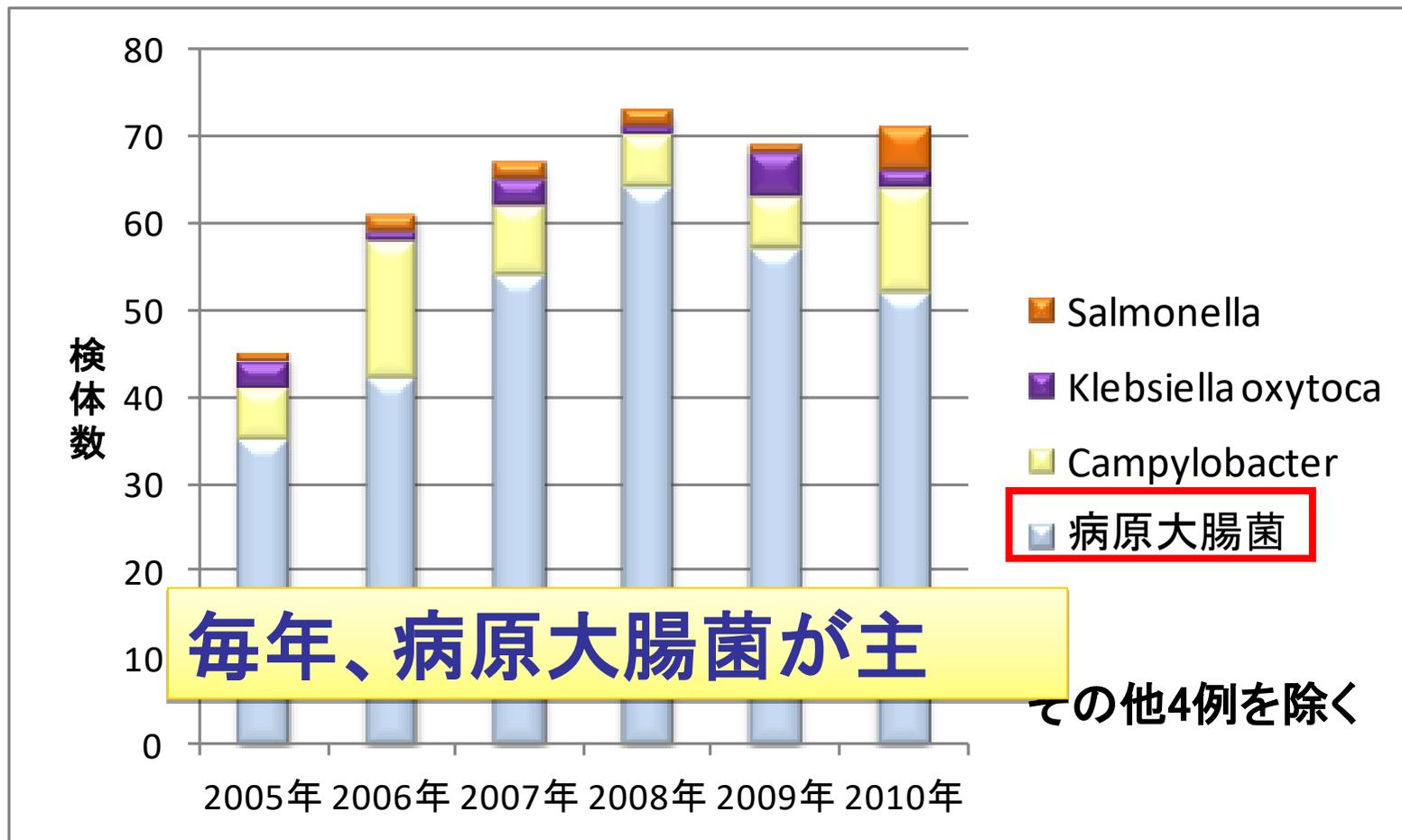


# 細菌性胃腸炎を疑った患者からの 原因細菌の検出(2005年～2010年)

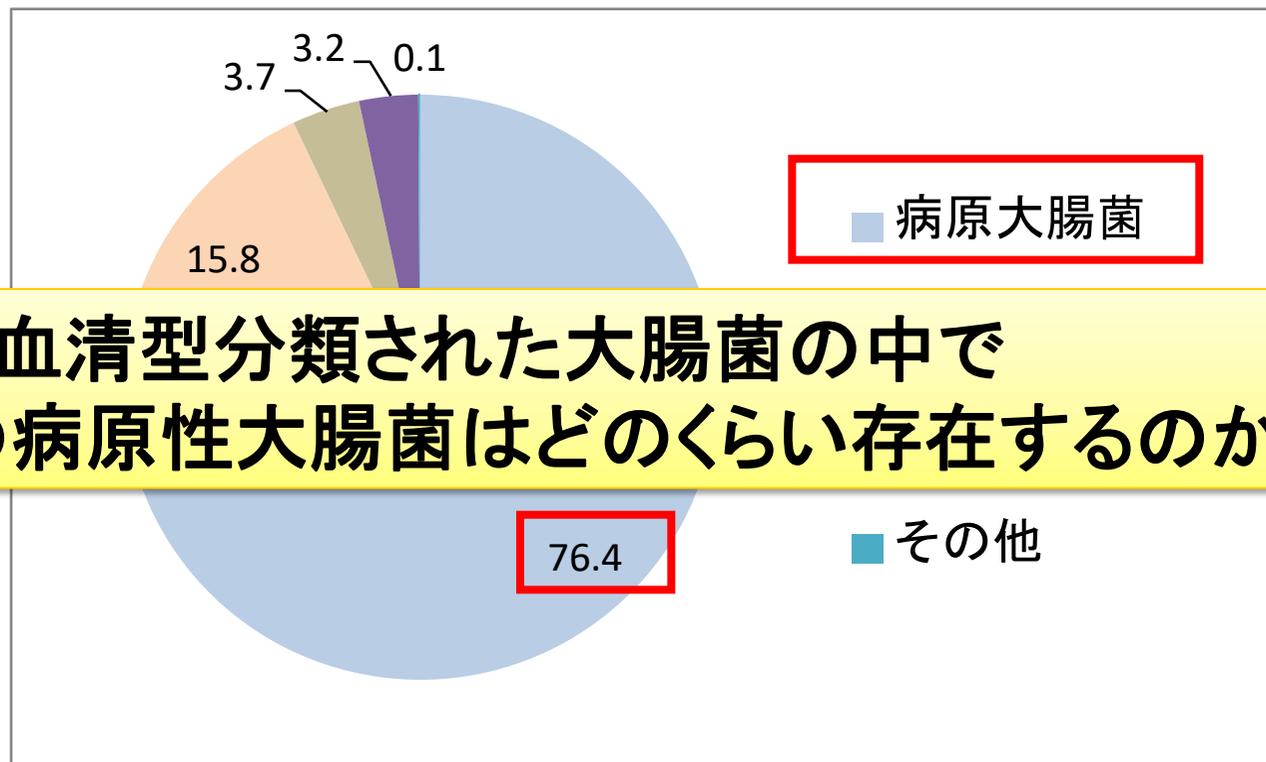


〇群血清型分類された大腸菌=病原大腸菌として原因細菌とした時  
6年間1046検体中396検体(37.9%)原因細菌検出(ブドウ球菌は除く)

# 細菌性胃腸炎の下痢の原因と考えられる細菌の年次別の割合(2005年～2010年)



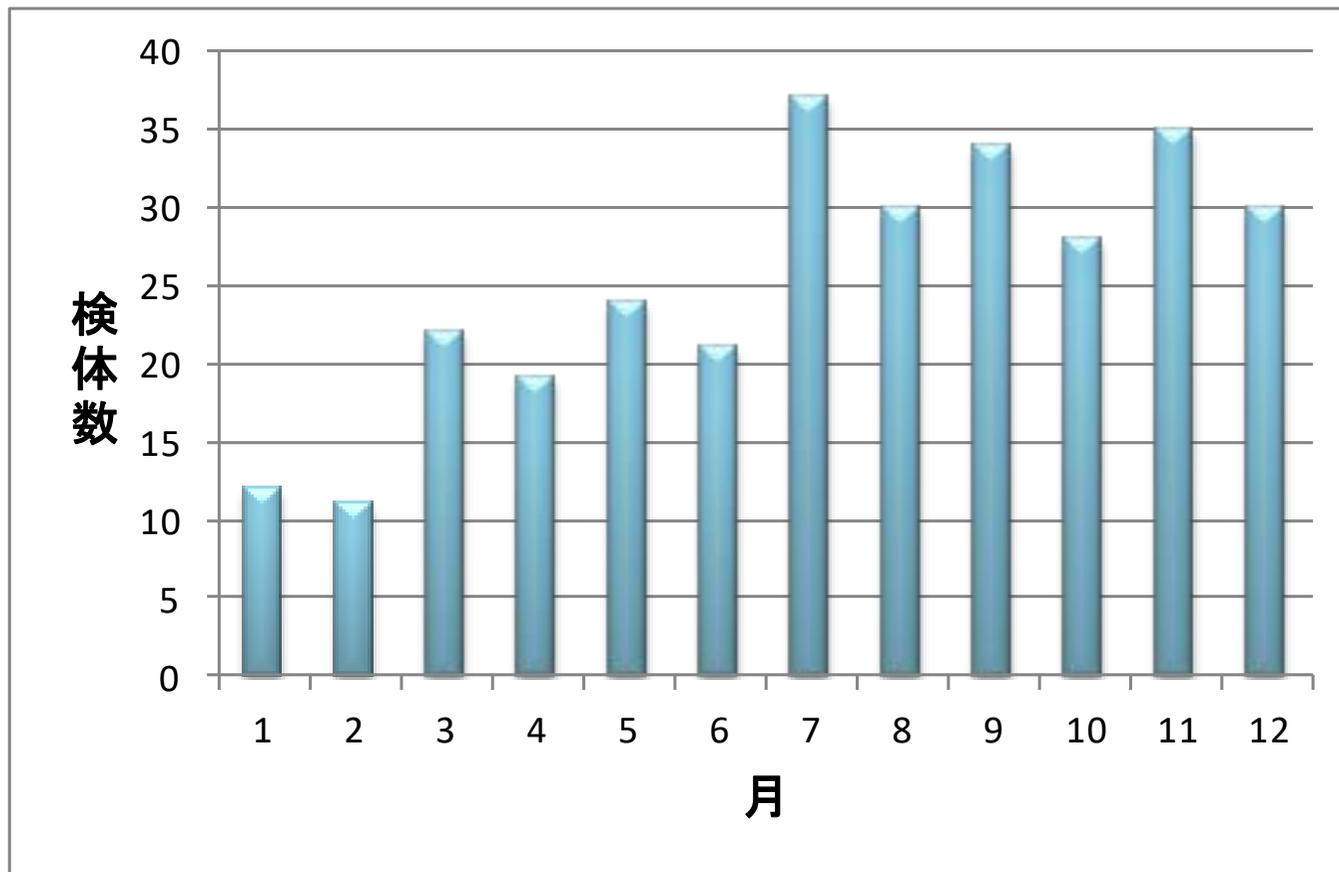
# 細菌性胃腸炎の下痢の原因と考えられる細菌の6年間の割合



○群血清型分類された大腸菌の中で  
真の病原性大腸菌はどのくらい存在するのか？

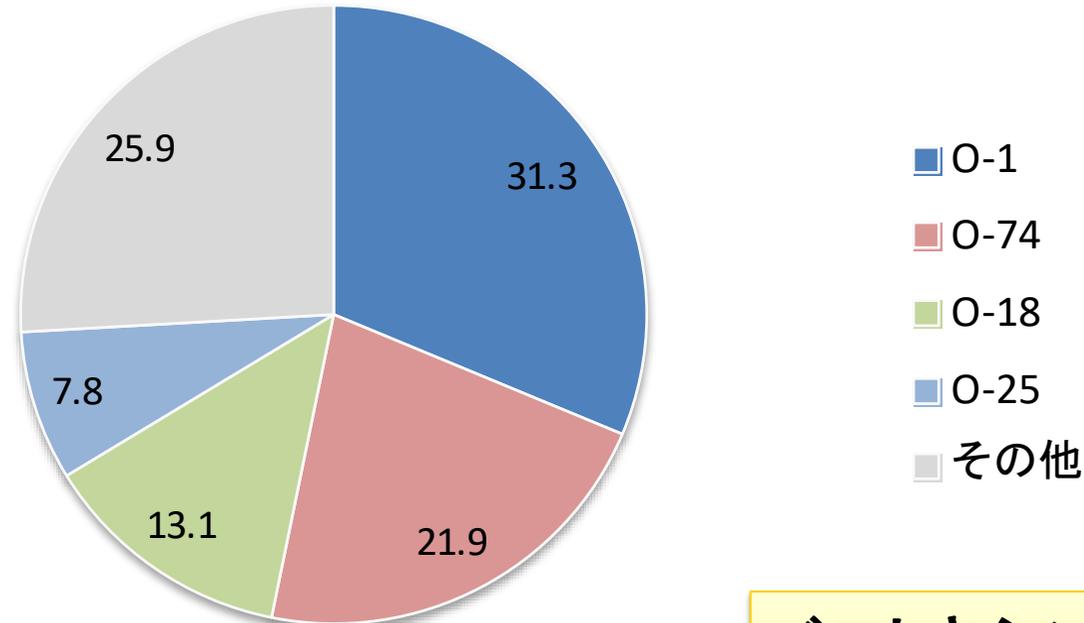
76%が病原大腸菌 = ○群血清型分類された大腸菌

# 病原大腸菌の月別変化 (2005年～2010年)



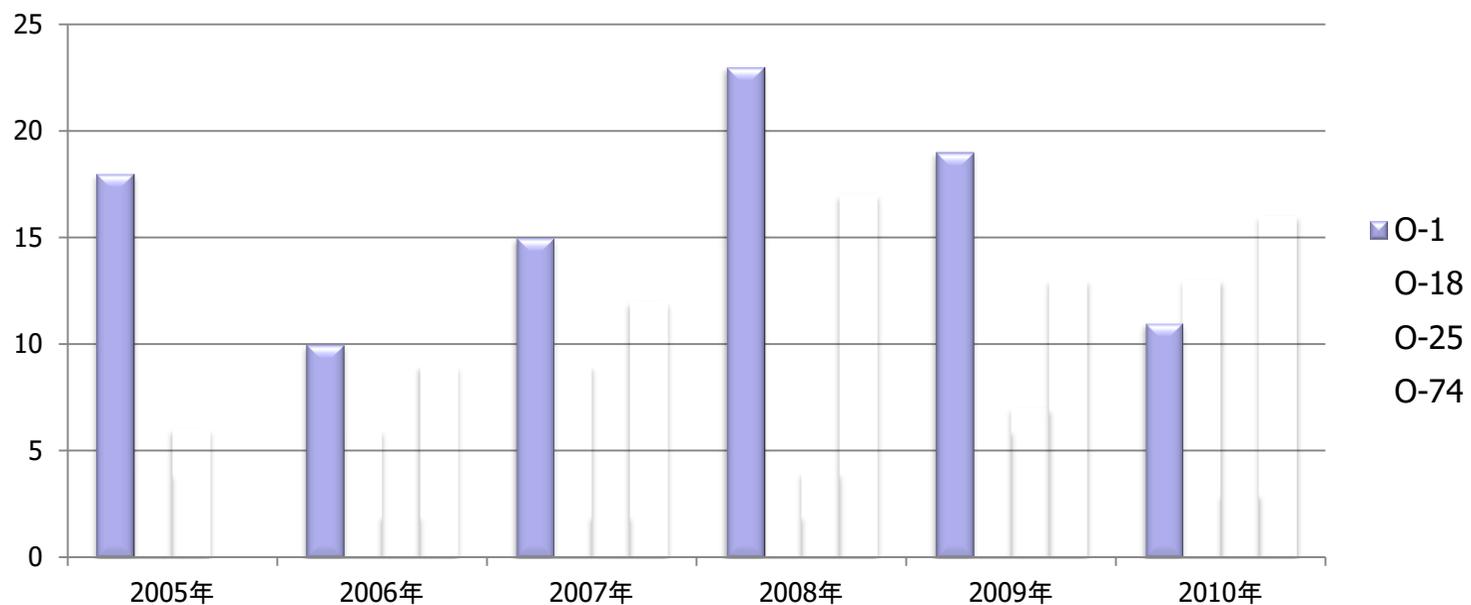
夏に多いわけではない。

# 病原大腸菌の上位4つのO群血清型 (2005年～2010年)

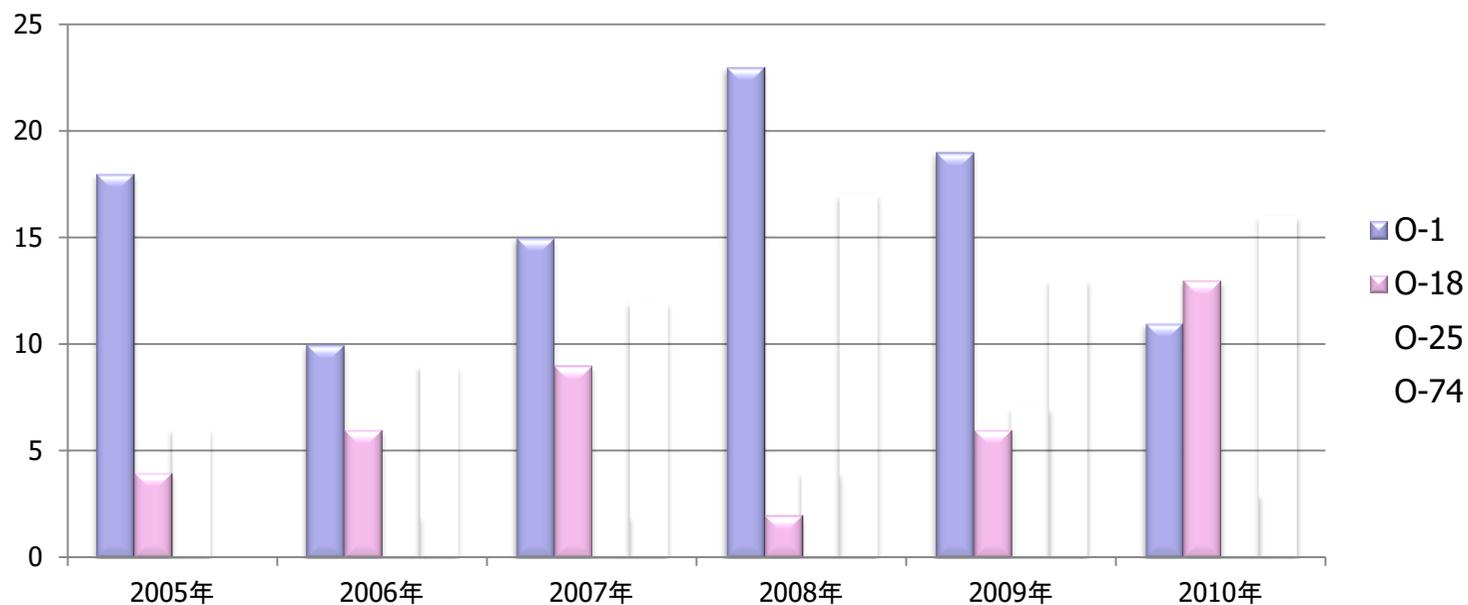


ベロトキシン陽性は2検体 (EHEC)  
E.coli O-157 (ベロトキシン2型)  
E.coli O-26 (ベロトキシン1型)

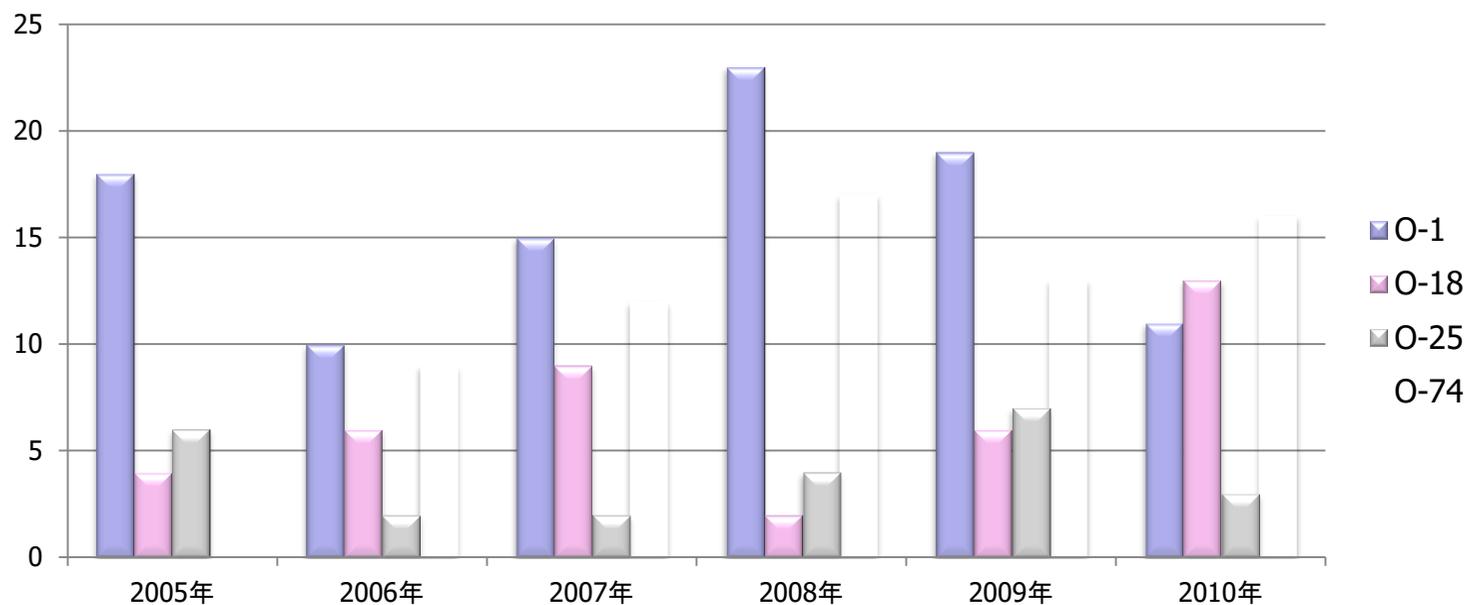
# 病原大腸菌の上位4つのO群血清型 (2005年～2010年)



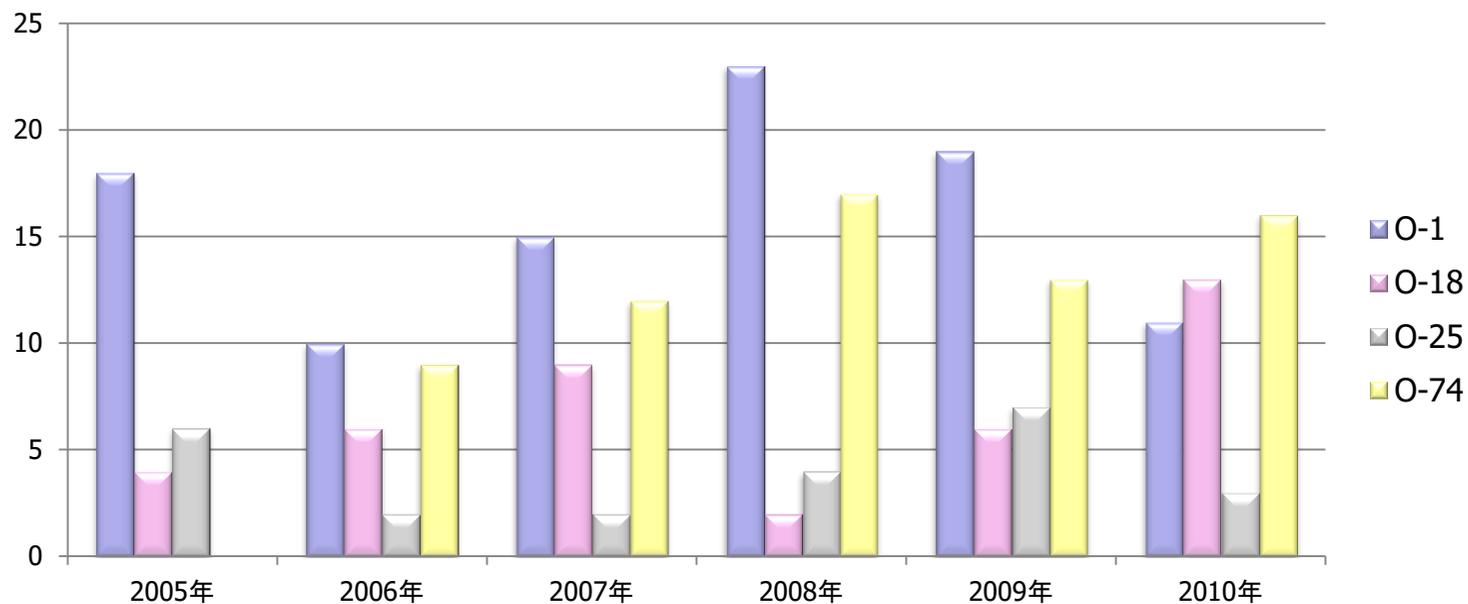
# 病原大腸菌の上位4つのO群血清型 (2005年～2010年)



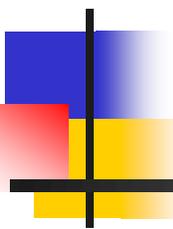
# 病原大腸菌の上位4つのO群血清型 (2005年～2010年)



# 病原大腸菌の上位4つのO群血清型 (2005年～2010年)



年により優位な血清型は変化

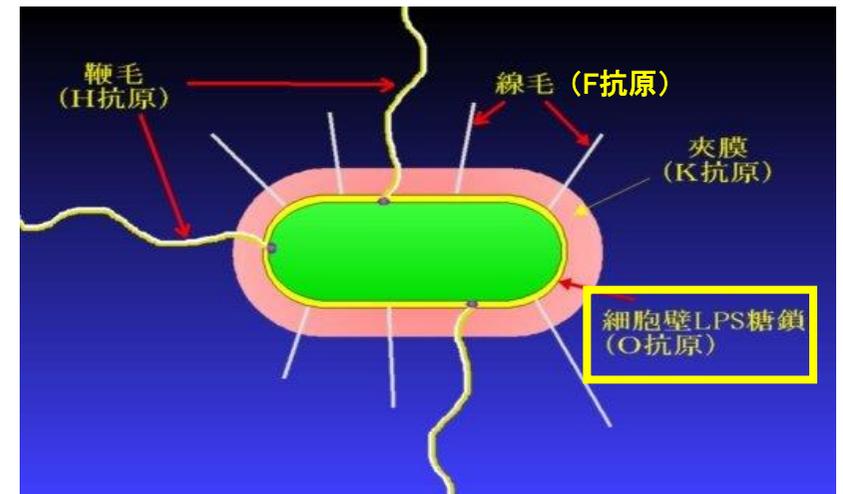


**真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？**

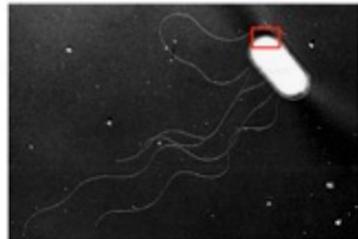
---

# 病原大腸菌(下痢原性大腸菌)の O抗原(血清型)

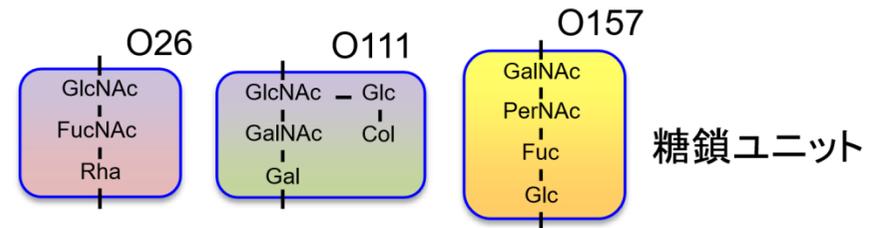
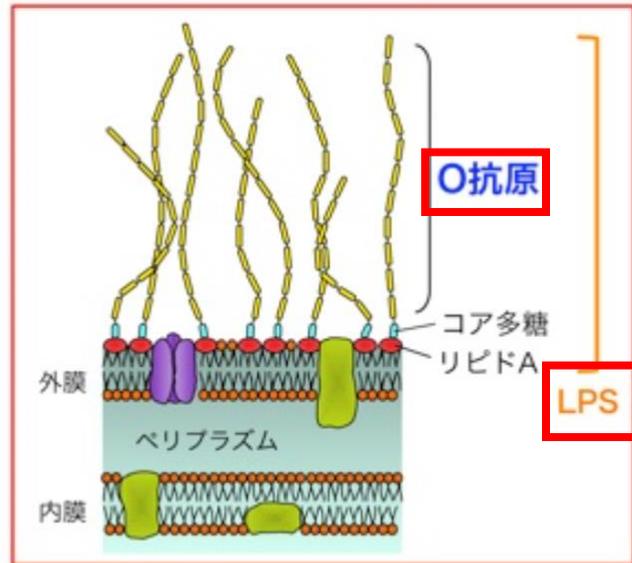
- 細胞壁の多糖体抗原
- **凝集反応**で1～185の型
- デンカ生物研(株)からO抗原免疫血清50種類が販売
- LPSの糖鎖部分であり、構成される糖の組み合わせによって異なる抗原性を示す。
- O抗原タイプの違いは染色体上の10から20個の遺伝子によって構成される「O抗原コード領域」の多様化による。



# 大腸菌の表面構造



写真提供：島田俊雄先生



- O抗原の特徴**
- ・ 2から8個の五単糖または六単糖からなる糖鎖ユニットを形成
  - ・ 糖鎖ユニットを形成する糖の種類やつながり方により異なる抗原性を示す
  - ・ 細菌（特に病原細菌）の同種内での血清学的分類に利用
  - ・ 外界からの攻撃を防御

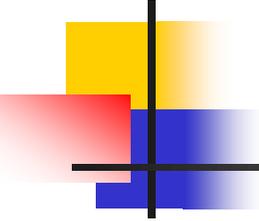
[http://www.cc.miyazaki-u.ac.jp/iguchi/iguchi\\_lab/Research.html](http://www.cc.miyazaki-u.ac.jp/iguchi/iguchi_lab/Research.html)

[http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/reference/H27\\_Ecoli.pdf](http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/reference/H27_Ecoli.pdf)

# 病原大腸菌免疫血清「生研」O群血清

混合1	O1, O26, O86a, O111, O119, O127a, O128
混合2	O44, O55, O125, O126, O146, O166
混合3	O18, O114, O158
混合4	O6, O27, O8
混合5	O20, O25,
混合6	O8, O15, O115, O169
混合7	O28ac, O112ac, O124, O136, O144
混合8	O29, O143, O152, O164
混合9	O74, O91, O103, O121, O145, O161, O165

**50種類  
(185種類中)**



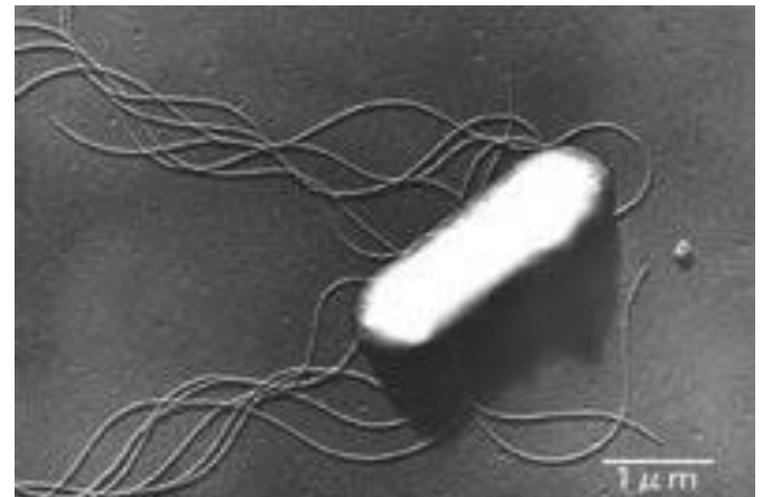
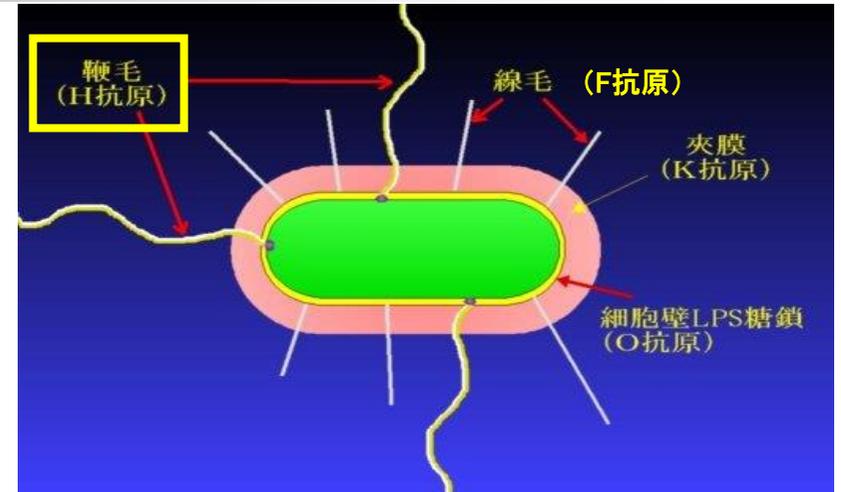
# 血清学的診断法

---

- ○ 抗原凝集抗体の検出 → 抗 O157 LPS 抗体検査
  - 保険適用
  - EHEC感染では下痢発症5-6日後に抗体価が160倍以上に上昇し1カ月間持続。
  - **O157 チェック「LPS 抗体」**(三菱化学メディエンス)が市販
  - 他の血清型については衛生研究所で実施
- 抗ベロ毒素抗体の検出 → 現在、この方法は実施不可？

# 病原大腸菌(下痢原性大腸菌)の H抗原(血清型)

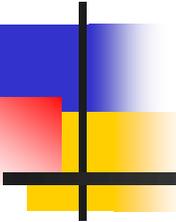
- 鞭毛(Flagella)由来の蛋白抗原
- 運動
- **凝集反応で1~57の型**
- デンカ生物研(株)からH抗原免疫血清22種類が販売



# 病原大腸菌（下痢原性大腸菌）

病原性大腸菌	年齢	感染部位	主要症状	感染経路
腸管病原性大腸菌 (EPEC)	乳幼児、学童 (大人)	小腸	持続性下痢	食品
腸管侵入性大腸菌 (EIEC)	全年齢 (海外旅行者)	大腸	粘血性下痢	食品
腸管毒素原性大腸菌 (ETEC)	全年齢 (海外旅行者)	小腸	水様下痢 (コレラ様)	食品
腸管出血性大腸菌 (EHEC)	全年齢	大腸	血性下痢 (時にHUS)	食品
腸管凝集性大腸菌 (EAEC)	乳幼児	小腸、大腸	持続性下痢	ヒト
分散接着性大腸菌 (DAEC)	乳幼児	小腸	持続性下痢	ヒト

- EAECとDAECはヒトからヒトへと伝染していることが多い。
- EPEC、EHEC、ETEC、EASTECは動物から食品などを介して感染していることが多い。



# 病原大腸菌の病原因子

---

大腸菌は外来から病原因子の遺伝子  
(病原遺伝子)を獲得し進化してきた。

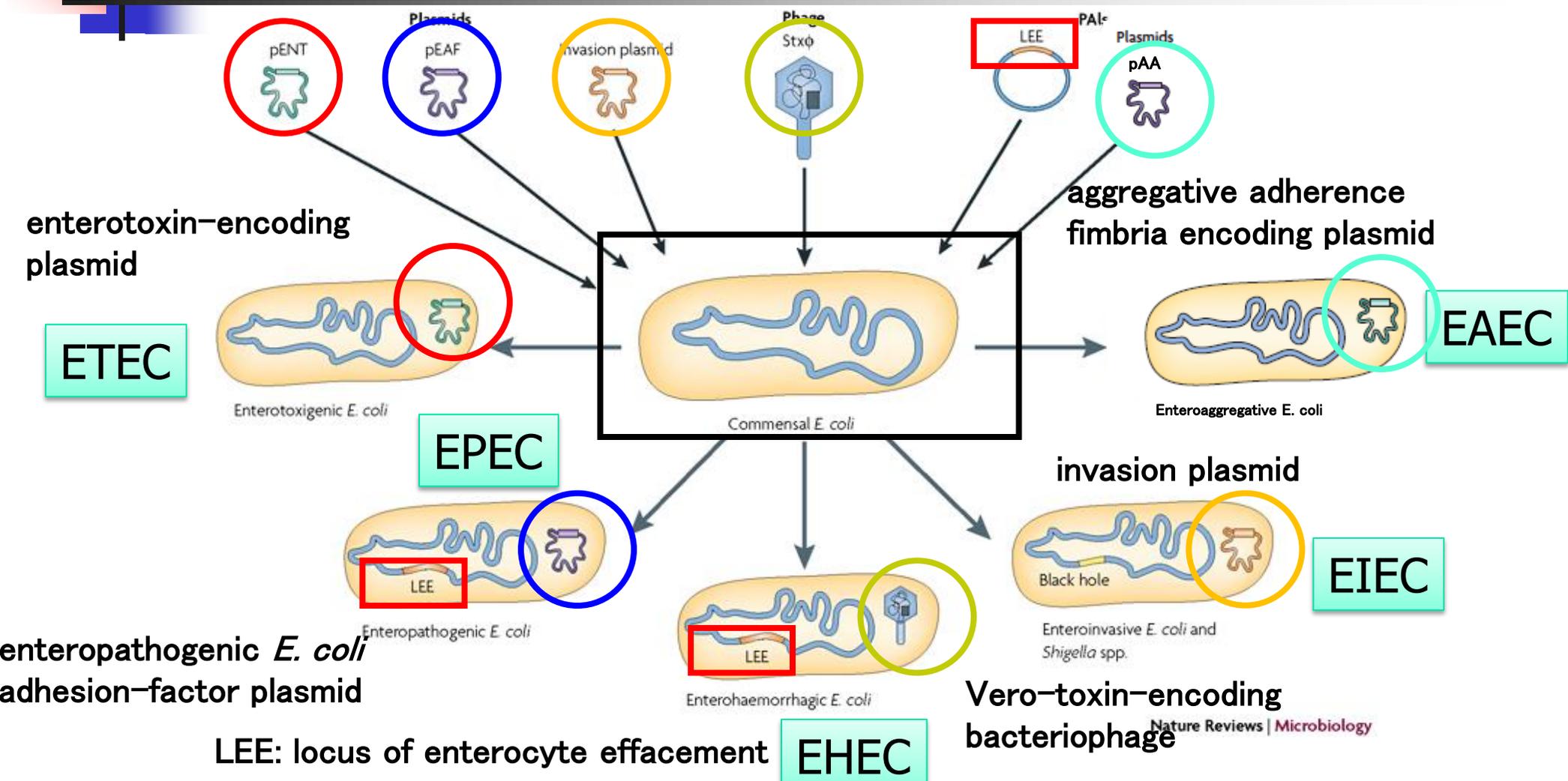
# 腸管病原大腸菌の病原遺伝子の獲得 大腸菌の進化

- Pathogenicity islands (PAI) : 染色体
  - LEE(35.6 kb) – locus of enterocyte effacement: EPEC, EHEC
    - 菌の接着と微絨毛の退縮に必要な遺伝子群
    - 3型タンパク質輸送装置(T3SS), *eae* (intimin) , Tir (translocated intimin receptor) など
- プラスミド: 染色体外
  - *bfp* (bundle forming pilus束形成性線毛) : pEAFにコード: EPEC
  - aggregative adherence fimbria (集合性付着線毛): pAAにコード: EAEC
  - Enterotoxin (腸毒素: ST, LT): pENTにコード: ETEC
  - inv E: invasion plasmid(侵入プラスミド)にコード: EIEC
- バクテリオ・ファージ: 染色体内または染色体外
  - ベロ毒素: EHEC

# Evolution of *E. coli*

The uptake of mobile genetic elements (phages, virulence plasmids and pathogenicity islands)

Nat Rev Micro 2008; 6: 387–394 (改)



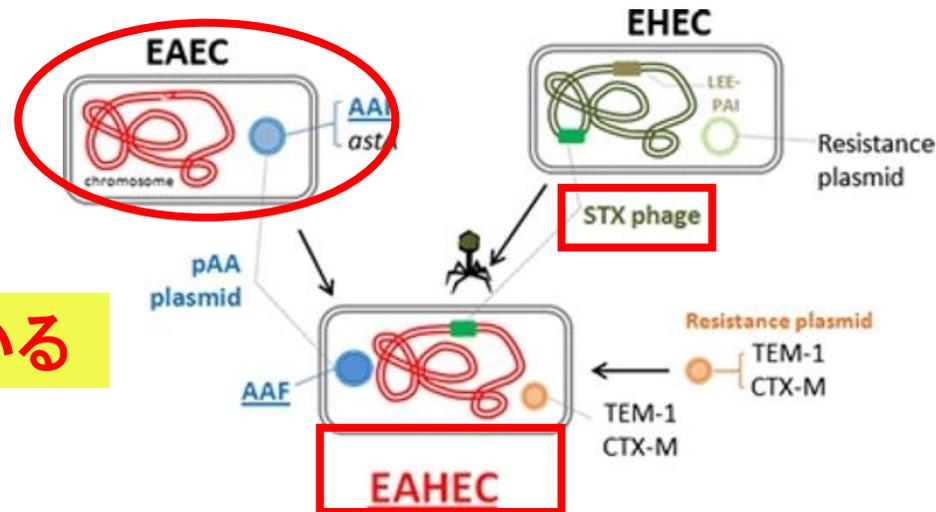
LEE: locus of enterocyte effacement

# Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli*

## O104:H4 Outbreak in Germany – Preliminary Report

N Engl J Med 2011; 365:1771–80

- 2011年ドイツを中心に発症。約4200名（1/5でHUS発症、50名死亡）
- 農場で生産されたモヤシなどのスプラウト（Bean and seed sprouts: 植物の新芽の総称。発芽野菜、新芽野菜）が感染源（エジプト産の種？）
- 腸管凝集性大腸菌（EAEC）に、ベロ毒素の産生遺伝子を保有したバクテリオファージが感染し、同遺伝子が細菌内染色体に取り込まれた、**ベロ毒素（志賀毒素）産生腸管凝集大腸菌（EAHEC）**となったと結論。



大腸菌は進化している

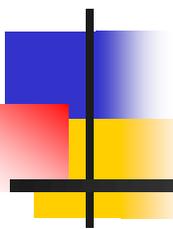
O104は病原大腸菌血清に含まれてない

# 病原大腸菌の鑑別

## 病原大腸菌のPCRの目的とする遺伝子

病原性大腸菌	病原因子		
	接着	毒素	侵入
腸管病原性大腸菌 (EPEC)	[ <i>eae</i> ] (局在性付着因子)		
腸管侵入性大腸菌 (EIEC)			[ <i>virB</i> ] (侵入因子)
腸管毒素原性大腸菌 (ETEC)		[ <i>elt</i> ] (易熱性エンテロトキシン) [ <i>est-p &amp; -h</i> ] (耐熱性エンテロトキシン)	
腸管出血性大腸菌 (EHEC)	[ <i>eae</i> ] (局在性付着因子)	[ <i>stx1</i> ] (ベロ毒素1型、志賀毒素) [ <i>stx2</i> ] (ベロ毒素2型)	
腸管凝集性大腸菌 (EAEC)	[ <i>aggR</i> ] (凝集性接着線毛)		
分散接着性大腸菌 (DAEC)	[ <i>afaB</i> ] (分散付着因子)		

[*astA*]: EAEC耐熱性腸管毒素: (単独検出はEAST1EC)

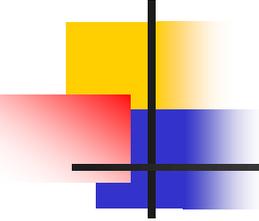


2008年12月から2010年11月の**2年間**

---

散発性下痢症で受診し細菌性胃腸炎を疑った  
**347名**の小児

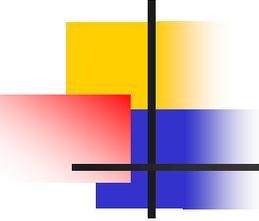
EHEC以外の病原大腸菌はどれくらいあるのか？  
**(真の病原大腸菌はどれくらいあるのか？)**



# 背景および目標

---

- 一般の多くの医療機関では、数個の大腸菌コロニーをとり、市販キット「デンカ生研」を用いたO群血清型別試験をおこない、「病原大腸菌免疫血清」に凝集しO型分類できた大腸菌を「病原大腸菌」としている。
- しかし、下痢原性を持たない大腸菌にも病原大腸菌と同じO群に分類されるものが多く、稀ではあるがO群分類できない病原大腸菌も存在することなど、散発例を対象とする市中病院におけるO群血清型の有用性について懸念がある。
- 本研究は、「病原大腸菌」または「下痢原性大腸菌」としてO群血清型が報告されてきた時、臨床でどのように対応すべきかを検討することを目的として実施した。



# 対象

---

- 2008年12月から2010年11月の**2年間**
- 散発性下痢症で受診し細菌性胃腸炎を疑った**347名**の小児
- 以下の33検体を除いた**314検体**から検出された**大腸菌**
  - *Campylobacter*: 18検体
  - *Klebsiella oxytoca*: 7検体
  - *Salmonella*: 6検体
  - *Aeromonas sobria*: 1検体
  - *Yersinia enterocolitica*: 1検体
- **O群血清型分類が可能**であった大腸菌**98検体**(大腸菌の**31%**)

# 方法



- 病原遺伝子の検索

- 大腸菌からDNAを抽出し、10種類の病原遺伝子 (*stx1*、*stx2*、*eae*、*elt*、*est-p*、*est-h*、*astA*、*aggR*、*afaB*、*virB*)を、TaqManプローブを用いたマルチプレックス・リアルタイムPCR法により実施した。

○群分類のみによる病原大腸菌の判断には十分注意が必要である。

## 遺伝子

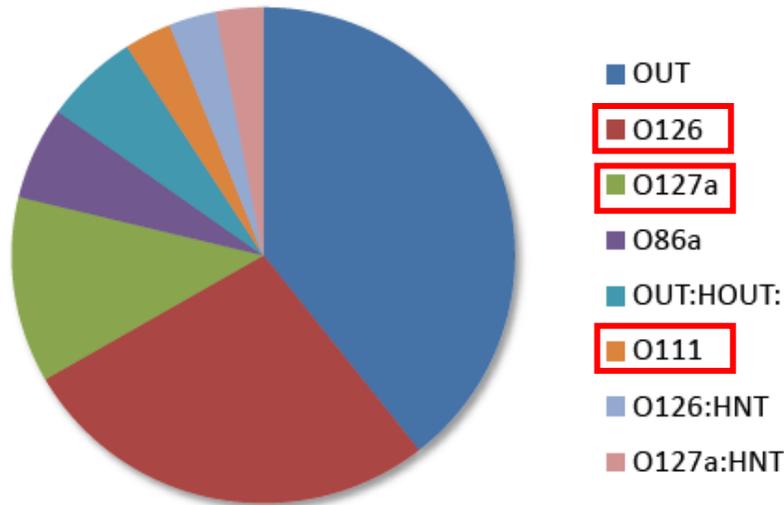
	○群血清型	<i>aggR</i>	<i>eae</i>	<i>astA</i>	病原大腸菌
1	O126	+		+	EAEC
3	O153			+	EAST1EC
4	O111	+		+	EAEC
5	O111	+			EAEC
25	O26		+		EPEC
26	O6		+		EPEC
28	O15		+		EPEC
31	O25		+		EPEC
39	O153		+		EPEC
75	O25	+			EAEC
80	O55		+		EPEC
83	O127a	+		+	EAEC
87	O111	+		+	EAEC
89	O127a	+		+	EAEC
90	O166	+		+	EAEC
95	O55		+		EPEC

- 98株中、病原大腸菌は16株 (16.3%) 検出された。
- EAEC (*aggR* 遺伝子): 8株 (8.2%)  
この8株中の6株が *astA* 遺伝子を保有していた。
- EPEC (*eae* 遺伝子): 7株 (7.1%)
- EAST1EC (*astA* を単独保有): 1株 (1.0%)
- *aggR*、*eae*、*astA* 遺伝子以外の病原遺伝子は全て検出されなかった。

# 札幌の病原大腸菌と国立感染研究所 (2009 - June 2013)のO血清型比較

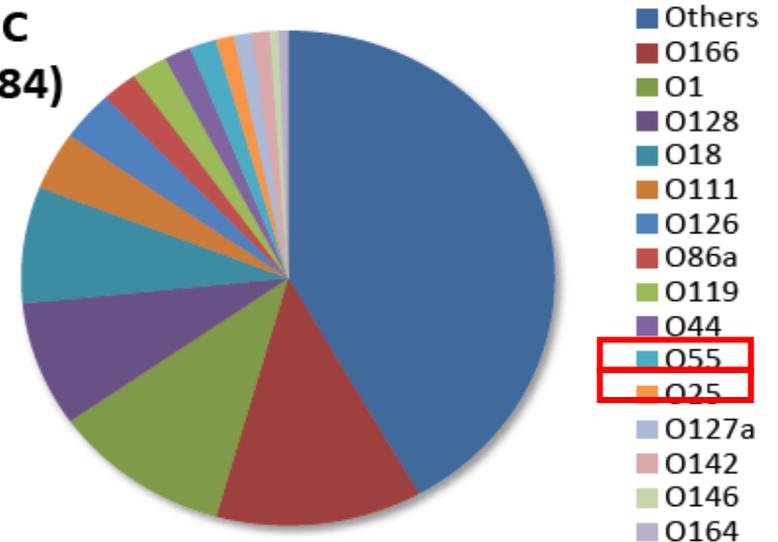
東栄病院で検出されたO血清型

EAEC  
(n=33, since 2012)



6/8

EPEC  
(n=184)

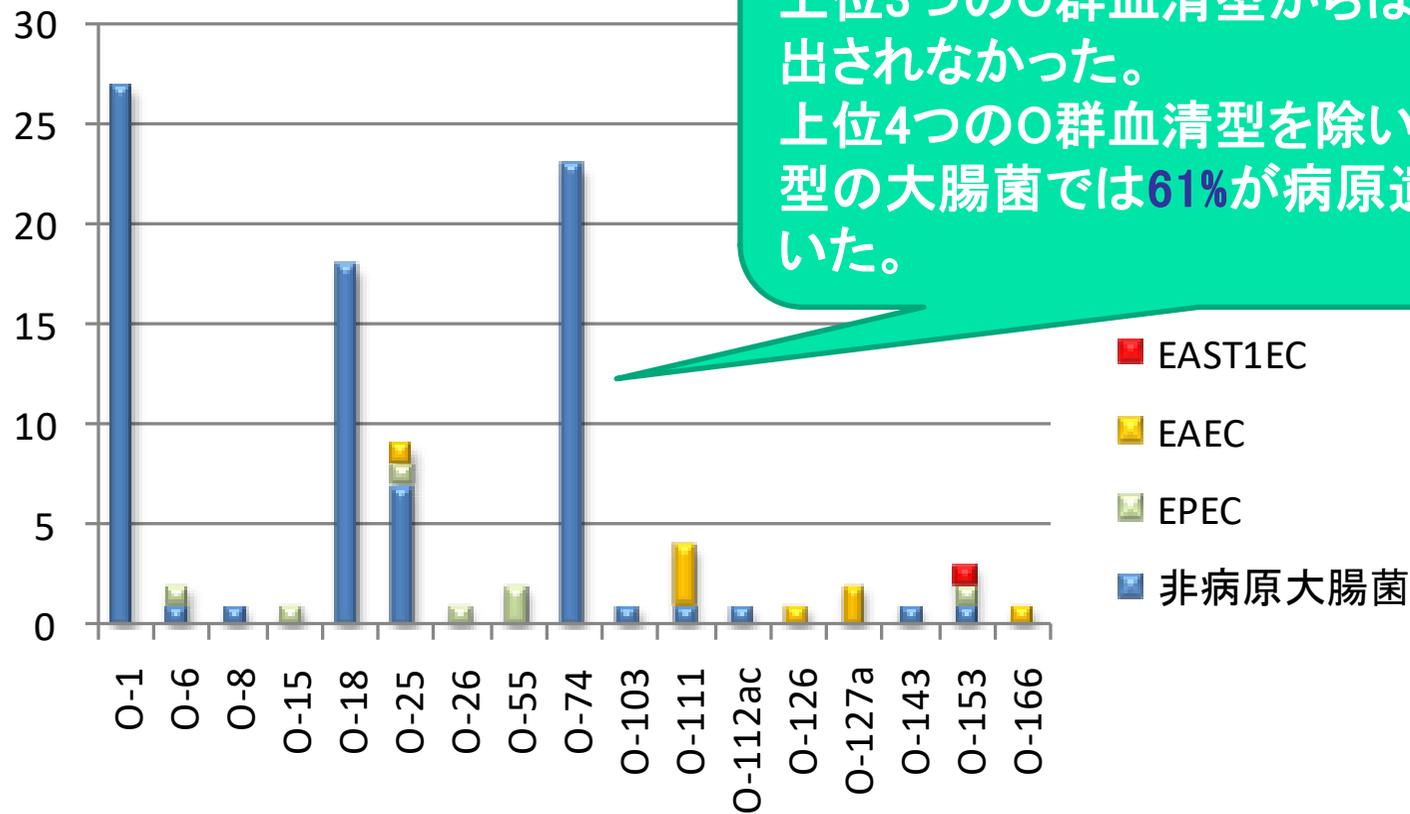


3/7

先進国諸国で検出されるEPECの多くが非定型EPECであることを札幌でも反映。O群血清型の有用性は低かった。

# 病原大腸菌とO群血清型の関連

検体数



上位3つのO群血清型からは病原遺伝子は検出されなかった。

上位4つのO群血清型を除いた稀なO群血清型の大腸菌では61%が病原遺伝子を保有していた。

O群血清型

稀な血清型が重要

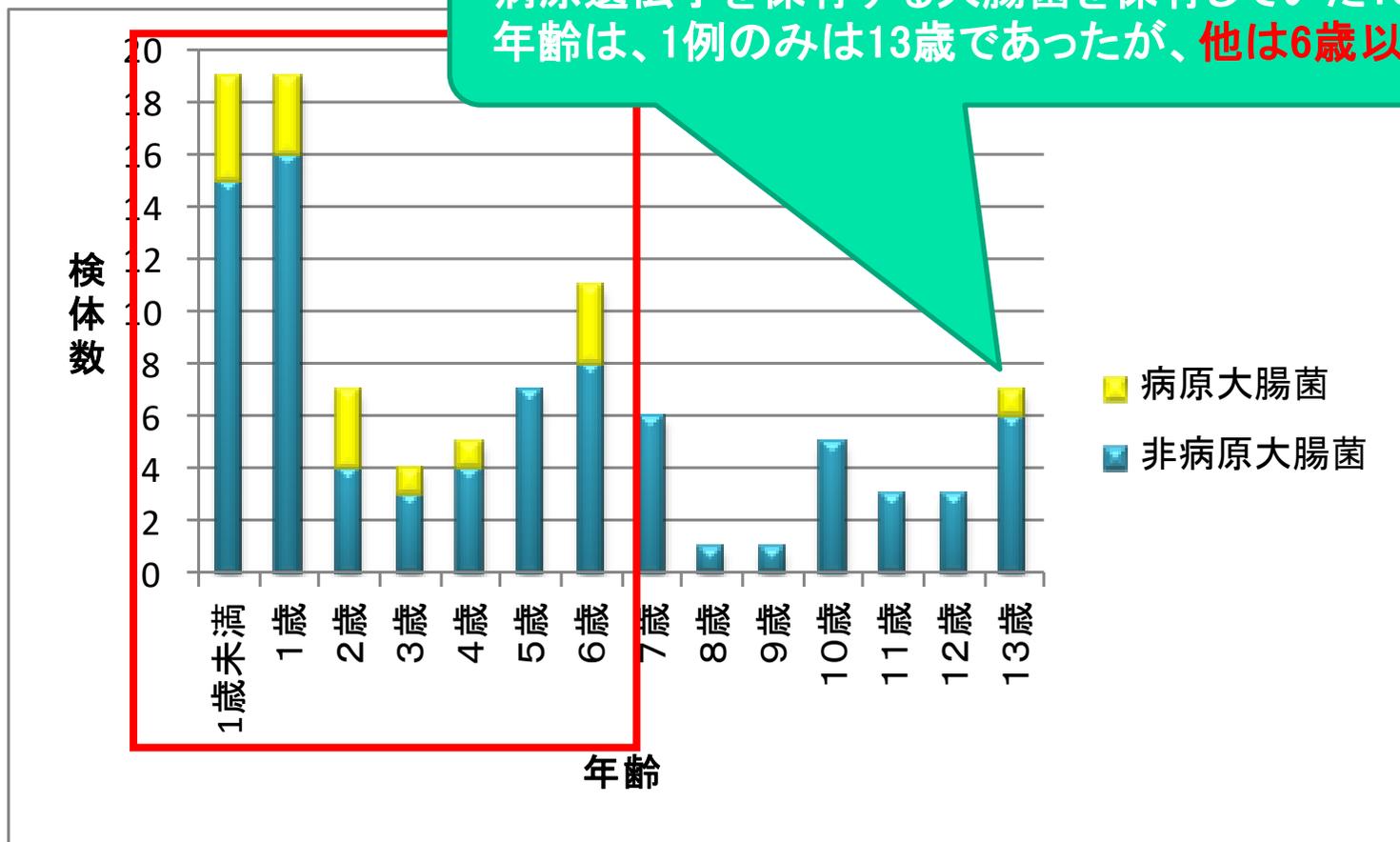
# 病原大腸菌と非病原大腸菌検出者の 症状と年齢

病原遺伝子を保有する大腸菌が検出された小児と、病原遺伝子を保有しない大腸菌が検出された小児との間に臨床的な差、年齢の差は認められなかった。

	病原大腸菌(16例)	非病原大腸菌(82例)	合計
<b>症状</b>			
遷延性下痢	12	53	65
急性期症状が強い	4	29	33
<b>年齢</b>			
平均(月)	37.5	58.1	54.7
標準偏差(月)	38.3	49.9	48.8

# O群血清型分類された患児の年齢

病原遺伝子を保有する大腸菌を保有していた16例の小児の年齢は、1例のみは13歳であったが、**他は6歳以下**であった。



# 病原大腸菌が検出された小児の年齢、O群 血清型と臨床症状

患者番号	年齢	臨床症状						抗菌剤による治療
		下痢	1週間以上下痢	腹痛	嘔吐	粘血便	発熱	
1	10カ月	+			+			+
3	4歳	+	+	+				+
4	2歳			+				+
5	6歳	+		+				
25	2歳	+	+	+				+
26	10カ月	+	+		+			
28	13歳	+	+	+				
31	8カ月	+	+			+		+
39	1歳	+	+				+	+
75	8カ月	+	+					
80	2歳	+		+			+	
83	1歳	+	+					
87	6歳	+	+					
89	1歳	+	+					
90	6歳	+				+		+
95	3歳	+	+					+

急性期の症状が強かった症例: 4例

遷延性下痢: 11例

治療: 8症例

# 病原大腸菌の抗菌薬に対する耐性率

## 抗菌薬

抗菌薬	AMPC	PIPC	MINO	CCL	CTM	CTX	CTRX	CFDN	CDTR -PI	FOM	FRPM	MEPM
耐性率	6/16	3/16	1/16	4/16	2/16	0/16	0/16	3/16	4/16	1/16	1/16	0/16

- 多剤耐性菌はなく、今回調べた抗菌薬の中で数個の抗菌薬に耐性を持つ菌のみであった。
- AMPCに対して37.5%、経口セフェム系抗菌薬に対して18.8～25.0%、
- FOM、FRPMに対して6.3%の耐性化率を示したが、
- CTX、CTRX、MEPMに対する耐性株はなかった。

# 散发性下痢から分離された大腸菌314検体

○群血清型分類不可能大腸菌

216検体

偽陰性  
見落とし

真の病原大腸菌  
=8.2%

○群血清型分類可能大腸菌

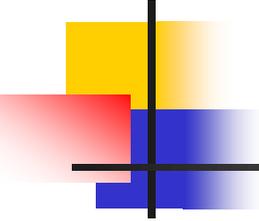
98検体

偽陽性  
過大評価  
(5-10倍)

真の病原大腸菌  
=16.3%

2:1

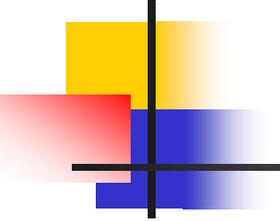
病原大腸菌は○群血清型分類不可能大腸菌と○群血清型分類可能大腸菌から同数分離されると報告→病原大腸菌全体の約半分が見落とされる。



# まとめ：O群血清型の問題点

---

- 幼小児の散発性下痢症で、急性期の症状が強い症例だけでなく遷延性下痢の症例からもEAEC、EPECが検出された。
- O群血清型による「病原大腸菌」は、必ずしも病原性と一致するものではなく、臨床症状とあわせても、**真の病原大腸菌の判断はできなかった。**
- 病原性を証明するためには**病原因子を証明することが必要である。**
- O群血清型による「病原大腸菌」が検出されなくとも、病原大腸菌を**否定するものではない。**
- 現状では、各地区におけるO群血清型と病原遺伝子の保有状況を調査しておくことが、臨床上役立つ。
- EAECやEPECについてもEHECのベロ毒素検査キットに相当する病原因子検出キットの開発が必要である。



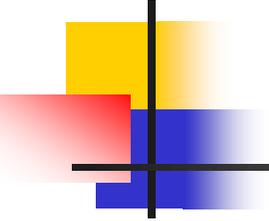
## 「病原大腸菌免疫血清」に凝集しO型分類できた大腸菌を「病原大腸菌」と報告を受けた時

### ■ 散発例

- 腸管出血性大腸菌以外は、病原因子の検査はできないため、臨床的な対応。
- 腸管出血性大腸菌以外は、集団生活をしている場には知らせない。
- 腸管出血性大腸菌以外は、感染源の特定は困難。

### ■ 集団感染

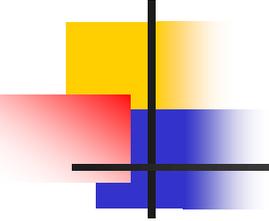
- 全ての病原大腸菌の病原因子の検査が必要。
- 全ての病原大腸菌の感染源の特定が必要。



# 東栄病院での病原大腸菌の対応

---

- 受診時：
  - 症状が強い時：抗菌薬（FOMなど）を投与。
  - 症状が弱い時：便培養の結果を待つ。
- 便培養の結果がでた時：
  - O1, O18, O74の病原大腸菌が検出時は、連絡しない。→ 再診に来ることは、ほとんどない。再診しても、体重減少がなければ整腸剤のみ投与。
  - O1, O18, O74以外の病原大腸菌が検出時は、電話連絡して、症状が続いていたら、受診してもらい、感受性を見て抗菌薬を投与。

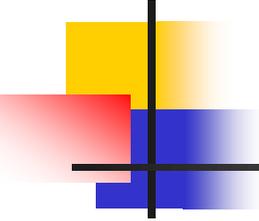


# 本日のお話の内容

---

- 感染性胃腸炎とは？
- 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の便細菌培養の結果
- 真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？
  - 病原大腸菌とは？
  - 東栄病院小児科での2年間(2008年～2010年)の便細菌培養の結果
- **腸管出血性大腸菌(EHEC)の検査法**
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の発症状況
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子
  - Vero毒素
  - LEE (locus of enterocyte effacement)
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)、溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断と治療

ワクチンUpdate



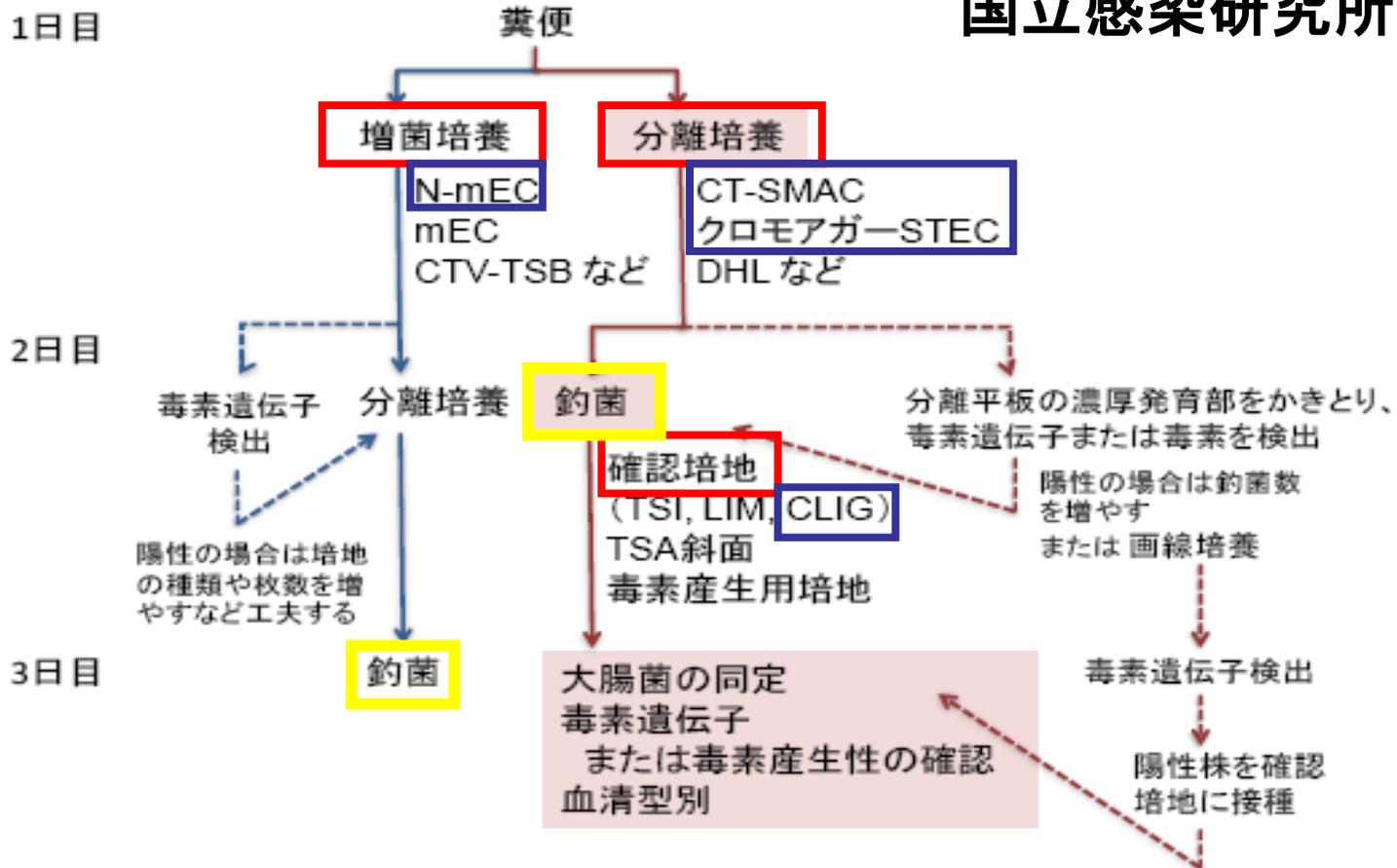
# 腸管出血性大腸の検査法

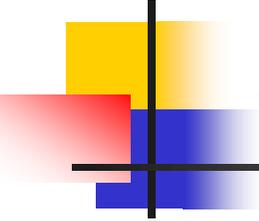
---

- 増菌培地
  - ノボビオシン加mEC 培地
- 分離培地
  - ① CT-SMAC、CT-RMAC 又は-SBMAC
  - ② クロモアガー-STECC
- 確認培地
  - CLIG

# 糞便からのEHEC分離の手順

国立感染研究所

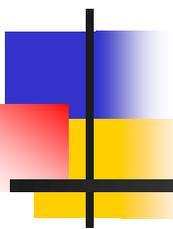




## 増菌培地：ノボビオシン添加変法EC (NmEC) 培地

---

- EC 培地より**胆汁酸塩濃度が低い**：O157、O26 及び O111 の生育を高める
- **42°C**で培養：O157、O26 及びO111 の選択性を高める
- **ノボビオシン添加**：雑菌(*Pseudomonas*、*Klebsiella*、*Citrobacter*、*Proteus*等)の生育を押さえる

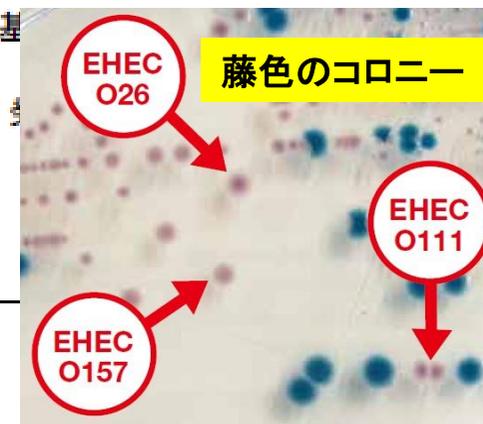


# 分離培地(酵素基質培地)

---

# EHEC検出用選択分離培地の種類と特徴

培地名	種類	メーカー	鑑別性状など
<b>糖分解を利用した培地</b>			
CT-SMAC <sup>a)</sup>	粉末, 生培地	日水製薬, Merck, 栄研化学, Oxoid, 極東製薬, BD	ソルビトール分解
SIB寒天培地	粉末, 生培地	極東製薬	ソルビトール分解
SIB II寒天培地	粉末	極東製薬	ソルビトール分解
DHS寒天培地「ダイゴ」	粉末	日本製薬	ソルビトール分解, H <sub>2</sub> S産生
CT-RMAC	生培地	極東製薬, 栄研化学	ラムノース分解
CT-RMAC/CT-SBMAC <sup>b)</sup>	生培地	日水製薬	ラムノース分解, ソルボース分解
MAC寒天基礎培地 <sup>a)</sup>	粉末	BD	添加した糖の分解
DHL寒天基礎培地「ダイゴ」	粉末	日本製薬	添加した糖の分解, H <sub>2</sub> S産生
<b>合成基質培地</b>			
クロモアガー O157培地	粉末, 生培地	関東化学	発色基質
クロモアガー-STEC	粉末, 生培地	関東化学	発色基質, 発光基質
BCM O157寒天培地	粉末, 生培地	栄研化学	発色基質
Vi RX O26寒天培地 <sup>a)</sup>	粉末	栄研化学	ラムノース分解, 発色基質
Vi EHEC寒天培地	生培地	栄研化学	発色基質
XM-EHEC寒天培地	生培地	日水製薬	発色基質
CIX寒天培地	生培地	極東製薬	発色基質
レインボーアガー-O157培地	粉末	カインス	発色基質



a) 粉末培地はCT選択剤を添加する

b) 分画培地

# 分離培地(糖分解を利用した培地)

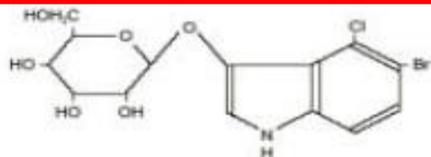
	糖	O157	O26	O111	
マッコンキー寒天培地 (MAC)	乳糖				グラム陰性桿菌 (特に大腸菌群) 乳糖分解菌
CT-SMAC	ソルビトール	白色			O157(ソルビトール非分解)検出
CT-RMAC	ラムノース		白色		O26(ラムノース非分解)検出
CT-SBMAC	ソルボース			白色	O111(ソルボース非分解)検出

**C**: セフィキシム(Cefixime)・・・プロテウスを抑制する。大腸菌は生育する。

**T** 亜テルル酸カリウム(Tellurite)・・・アエロモナス、プロビデンシア、モルガネラおよび一般の大腸菌を抑制する。(プロテウス、モルガネラはソルビトール非分解)

# 発色基質(X-GAL・MUG)の原理

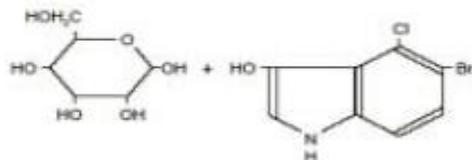
【大腸菌群の検出反応式】



X-GAL  
(無色)

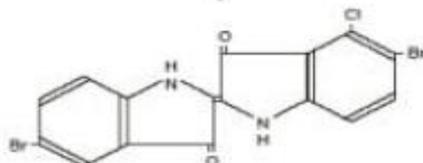
$\beta$ -galactosidase

H<sub>2</sub>O  
加水分解  $\beta$ -galactosidase  
大腸菌群



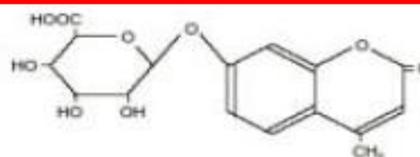
$\beta$ -D-galactose + 5-bromo-4-chloro-3-indoline

酸化反応



Bromo-chloro indigo  
(青色)

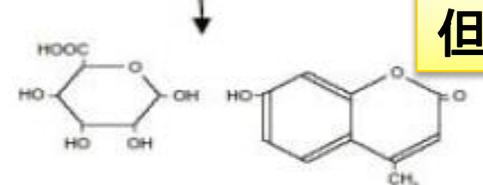
【*E. coli*の検出反応式】



MUG  
(無色)

$\beta$ -glucuronidase

H<sub>2</sub>O  
加水分解  $\beta$ -glucuronidase  
*E. coli*



Glucuronic acid (無色) + 4-methylumbelliferon (蛍光物質)

但し、O157は持っていない

UV照射  
(波長 366 nm)

蛍光発光  
(波長 460 nm)

# 分離培地(発色基質を利用した培地) CHROMagar STEC (クロモアガー-STE C)

**秘密**

細菌が持つ酵素が発色基質を分解することで、発色させる。

恐らく、3つの酵素を組み合わせて添加し、藤色のコロニー

発色基質 (秘密)	酵素	大腸菌群 <small>大腸菌を除く (シトロバクター属、クレブシエラ属、エルウィニア属、エンテロバクタ属、エロモナス属など種)</small>	大腸菌	O157
Galactoside 青色に発色するXGAL(5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリル-β-D-ガラクトピラノシド)、 桃色に発色するサーモンGAL(6-クロロ3-インドリル-β-D-ガラクトピラノシド) 黄色に発色するONPG(O-ニトロフェニル-β-D-ガラクトピラノシド)など	β-galactosidase	+	+	+(藤色のコロニー)
Glucuronide 長波長の紫外線下で蛍光を発するMUG(4-メチルウンベリフェニル-β-D-グルクロニド) 青色に発色するX-グルクロニド(5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリル-β-D-グルクロニド)など	β-glucuronidase	-	+(95%)	-(UV照射で、MUGの反応なし) (O26, O111は+)
Glucoside	β-glucosidase	+	-	+

クロモアガー STECには選択剤としてCT添加し大腸菌以外の大腸菌群の発育を抑制

# CHROMagar STEC(クロモアガーSTEC) 代表的な血清型における頻度

供試菌株	藤色集落形成頻度
EHEC O157	269/271 (99.3%)
EHEC O26	94/95 (98.9%)
EHEC O111	36/37 (97.3%)
EHEC O103	40/52 (76.9%)
EHEC O121	13/14 (92.9%)
EHEC O145	17/20 (85.0%)
その他のEHEC	61/110 (55.5%)

評価協力施設：安城更生病院、岡崎市保健所、東京顕微鏡院、福岡県保健環境研究所、江東微生物研究所(敬称略)

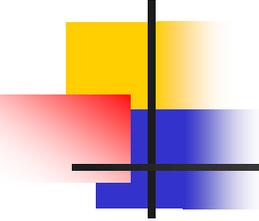
本培地は、O157、O26 及びO111 の場合、**約97% 以上**の株が藤色集落を形成する。しかし、その他のO 血清群の STEC に対する有効性は不明な点が多い。

# CHROMagar STEC (クロモアガーSTEC)

UV(366nm)を照射することにより、MUGの反応で、O157の鑑別も可能

判定	コロニー色調	UV照射所見
EHEC O157	藤色	蛍光なし
EHEC O26	藤色	蛍光あり
EHEC O111	藤色	蛍光あり
その他のEHEC	藤色、一部非発育	蛍光あり
その他のグラム陰性桿菌	抑制、無色、もしくは青色	
グラム陽性球菌	抑制	

MUG



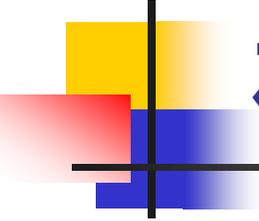
## 分離培地 (CT-SMAC、CHROMagar STEC) の問題点

### ■ CT-SMACの問題点

- CT-SMAC を主として使用しているが、O157 以外の血清型のEHEC を効率良く検出するために、種類の培地 (CT-SMAC、CT-RMAC、CT-SBMACなど) を併用して、EHEC検査をすることは大変煩雑である。
- O157株の0.3~1.5%に CT-SMACに発育しない株が存在する。
- O165株はEHEC のうち0.2%と稀なO血清群であるが、CT-SMACに発育しない。

### ■ CHROMagar STECの問題点

- O157株での4.2%がCHROMagar STECに発育しない株が存在する。: 4.2% (カナダ)、2.2% (フィンランド)、1.4% (日本)
- O165株は、CHROMagar STECに発育しない。
- 希少なO血清群とO群 別不能 (OUT) の菌株に非発育株が多い。
- $\beta$ -グルクロニダーゼ陽性の O157 株があり、発育するが藤色のコロニーを作らない株がある。



## 確認培地：CLIG

---

- **C**: セロビオース…大腸菌は非分解（斜面は赤）
- **L**: ラクトース…EHEC O157、O26 及びO111 は、白糖を分解（高層部は黄色）
- **I**: インドール陽性
- **G**:  $\beta$ -グルクロニダーゼ（-）株は、MUG（-）で、蛍光（-）である。

実際、行われていない？

# 札幌臨床検査：病原大腸菌検査手段

## ①：使用培地

血液寒天培地・・・一般細菌用  
マッコンキー寒天培地・・・陰性桿菌用  
SS寒天培地・・・サルモネラ、シゲラ  
TCBS寒天培地・・・ビブリオ  
CIN寒天培地・・・エルシニア  
MSEY寒天培地・・・ブドウ球菌  
CT-SMAC寒天培地・・・O-157  
CCDA寒天培地・・・キャンピロバクター

釣菌

大腸菌

## ②：病原性大腸菌のO抗原型のスライド凝集法・・・病原性大腸菌免疫血清「生研」

菌液を100℃1時間煮沸、3,000rpm 10分遠心後、上清を捨て、沈渣に0.5mLの生理食塩水を加え均一に浮遊させ試料と血清をよく混和し、スライドグラスを前後に傾斜させながら1分間反応させて凝集の有無を観察する

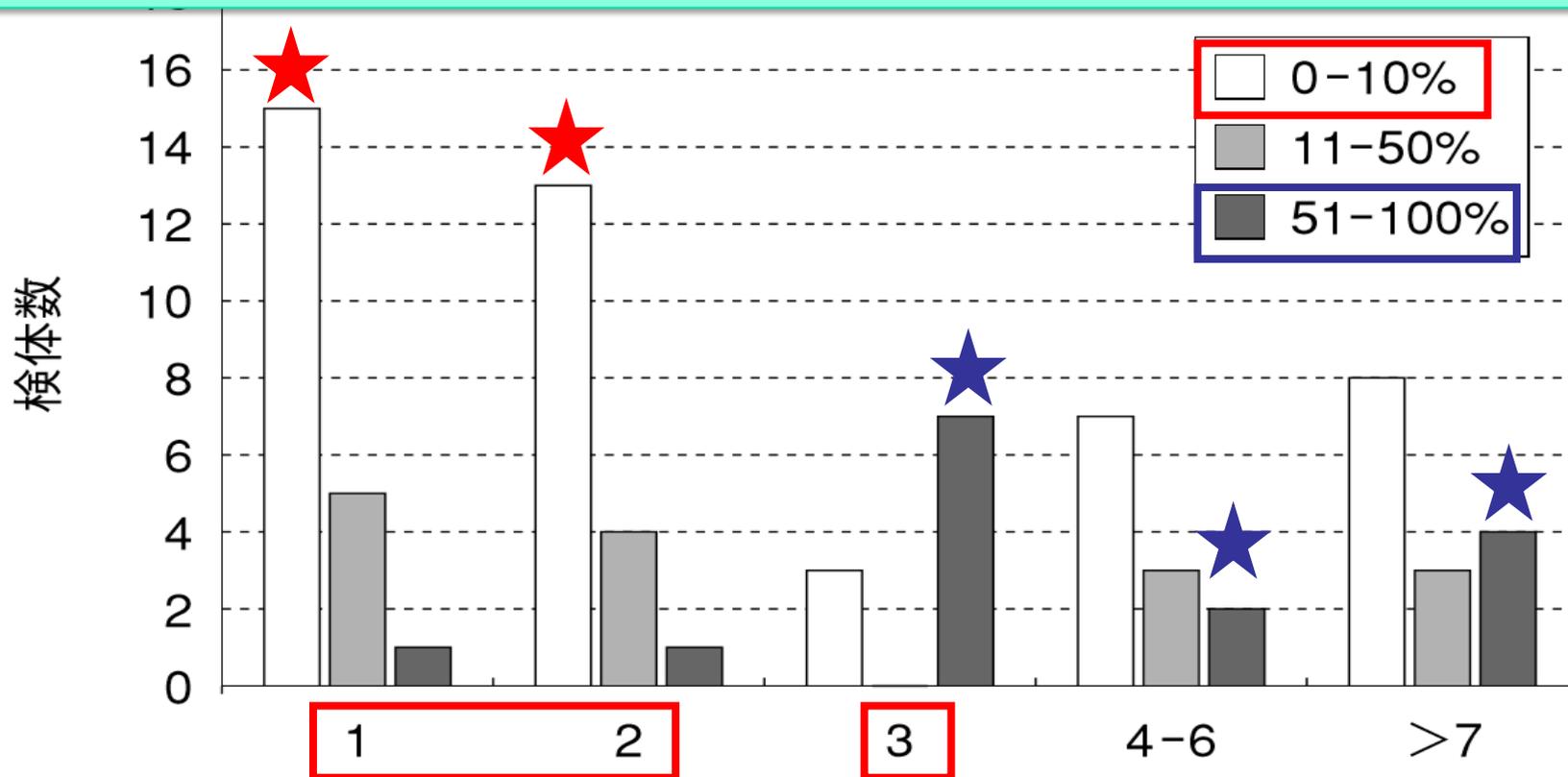
## ③：大腸菌ベロトキシン検査(RPLA法)・・・VTEC-RPLA「生研」

ベロトキシンに対する特異抗体を感作したラテックス粒子と試料中のベロトキシンの逆受身ラテックス凝集反応

# 釣菌(ちょうきん)による単離の問題点

## 大腸菌の中の下痢原性大腸菌の割合

発症直後の第1病日や第2病日に採取した便の下痢原性大腸菌の割合は少なく、第3病日に割合が高い。



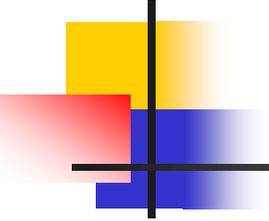
10%以下だと10コロニー以上釣菌して検出

検査と技術 2009; 37 : 50-53

# 腸管出血性大腸菌の検出の限界

- 常在細菌の大腸菌と病原大腸菌は、O群血清型や分離培地(生化学的性状)を使用しても、完全には区別できない。
- 培養回数を増やし、釣菌数を増やせば、ある程度カバーできるが、完全には検出できない。
- 一般的な大腸菌分離培地を併用し、多数のコロニーを非選択性の培地に培養して、VT産生性またはVT遺伝子をスクリーニングする方法が必要である。

取れた大腸菌のVero毒素検出しかないのでは？



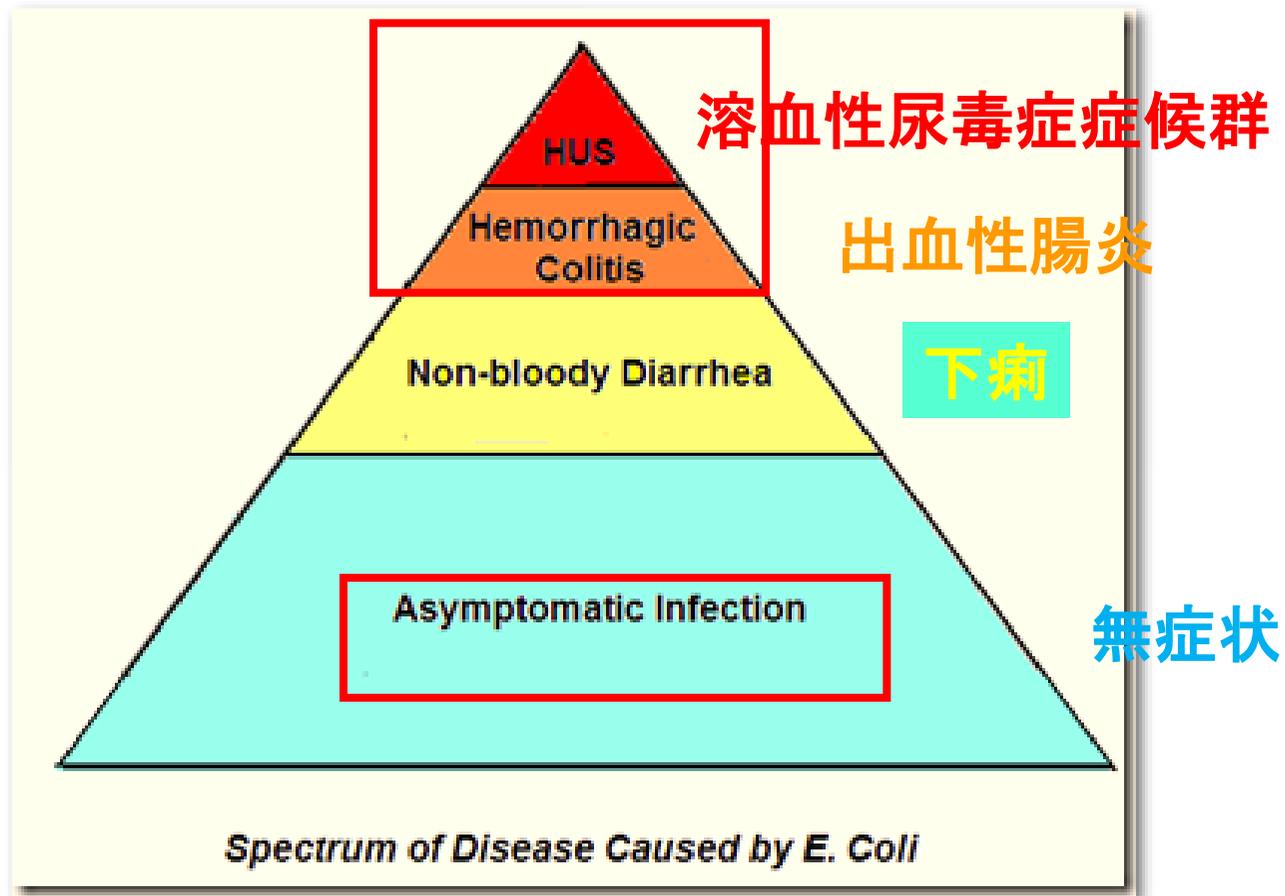
# 本日のお話の内容

---

- 感染性胃腸炎とは？
- 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の便細菌培養の結果
- 真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？
  - 病原大腸菌とは？
  - 東栄病院小児科での2年間(2008年～2010年)の便細菌培養の結果
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の検査法
- **腸管出血性大腸菌(EHEC)の発症状況**
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子
  - Vero毒素
  - LEE (locus of enterocyte effacement)
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)、溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断と治療

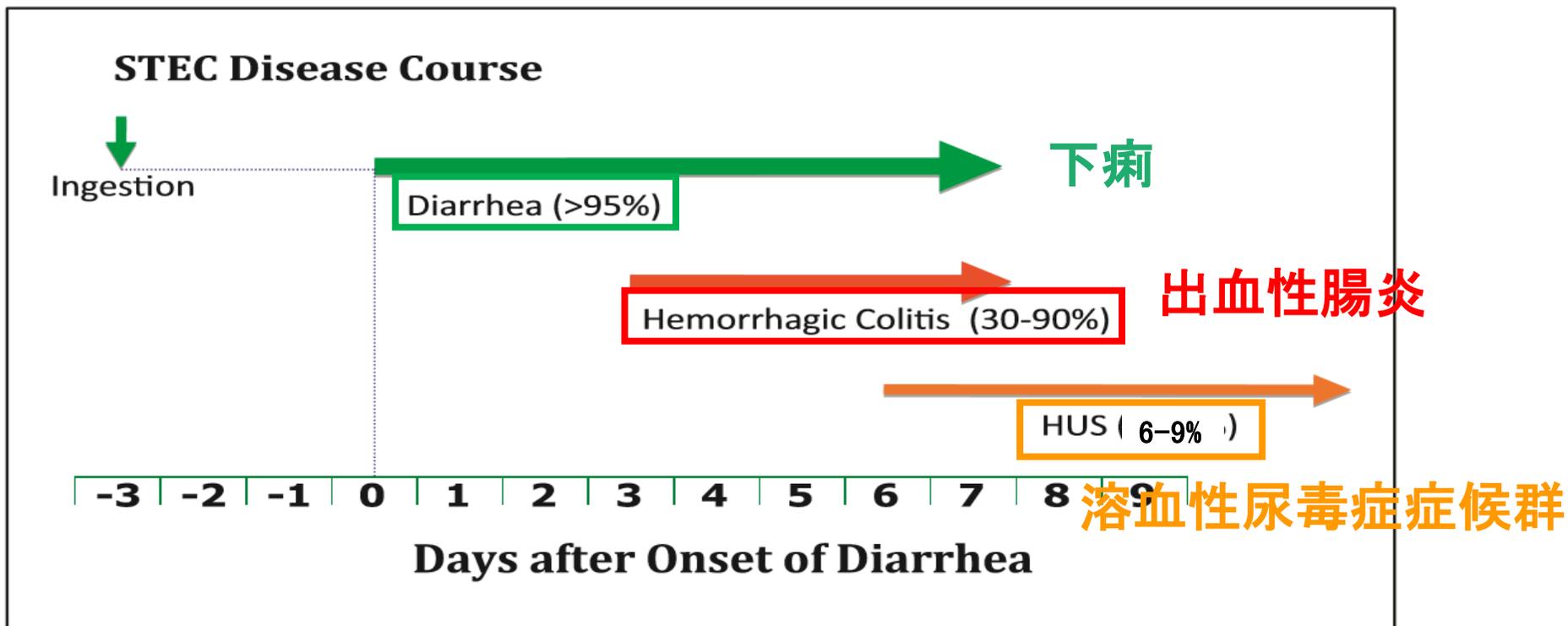
ワクチンUpdate

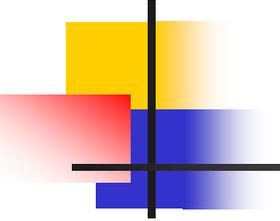
# 腸管出血性大腸菌の症状スペクトラム



# 腸管出血性大腸菌の症状の発症時期

潜伏期間は、2～14 日間(平均3～5日間)





## 腸管出血性大腸菌による食中毒事件

---

- 1990年10月、埼玉県浦和市の幼稚園の園児
  - 井戸水: O157:H7
  - 319人: 2人死亡
- 1996年7月、大阪府堺市の小学校 90 校、養護学校 2 校
  - 「かいわれ大根」?:O157:H7
  - 国に損害賠償を命じる判決
  - 16,111 人:3人死亡
- 2011 年4月、焼肉酒家えびす砺波店(富山県)および福井涮店(福井県)
  - 焼肉やユッケ: O111
  - 181人: 5人死亡

# 感染源(原因食品)

## ■ 菌の特徴

- EHECとEIECは、**10～100 CFU／人**で感染が成立する。(他は $10^6$  CFU／人)
- **耐熱性: 75℃, 1分以上の加熱で死滅。**
- **耐酸性**(rpoS, ureC)が強い: 胃酸(pH3～4)のバリアーを潜り抜け腸管に達する。

## ■ 感染源となる食材

- 潜伏時間が3～8日と長いため、散発事例や家族内感染では、感染源の特定は困難となる。
- ウシの腸管内のEHEC保菌率が高く、食中毒の原因食品として、わが国では、生または加熱不十分な牛肉、牛レバー、ハンバーグ等が知られている。
- 二次的に汚染された野菜(サラダ, 漬物, スプラウト等), 井戸水, 幼児用のプールの水等が感染源となる。
- **4%～15%家族内で二次感染:** ヒトからヒトへ二次感染し, 風呂, 洗濯機, トイレ, オムツ, カーペットなどを介した接触感染も成立する。
- 人から人への感染防止には, **無症状排菌者(感染源)の早期把握**, 有症保菌者の衛生管理(**症状消失後最低48時間は就業, 修学の自粛**)による蔓延防止対策が重要となる。

# 帯広市における腸管出血性大腸菌O157集団感染

- 1996年10月末,北海道帯広市で,有症者169名(HUSの患者21名,12.4%)
- 給食に出されたポテトサラダにO157大腸菌が付着し,それを喫食した児童や職員が発症した。
- 腸管出血性大腸菌O157:H7 (VT2単独産生)

表1 感染者及び有症者

区分	調査数	感染者数(無症状保菌者)	有症者数(菌陰性者)	うち入院者数(HUS)
園児	256	142 (42)	135 (35)	36 (20)
園児家族	836	14 (12)	18 (16)	0
職員	20	3 (2)	2 (1)	0
職員家族	50	10 (7)	3 (0)	1 (1)
合計	1175	169 (63)	158 (52)	37 (21)

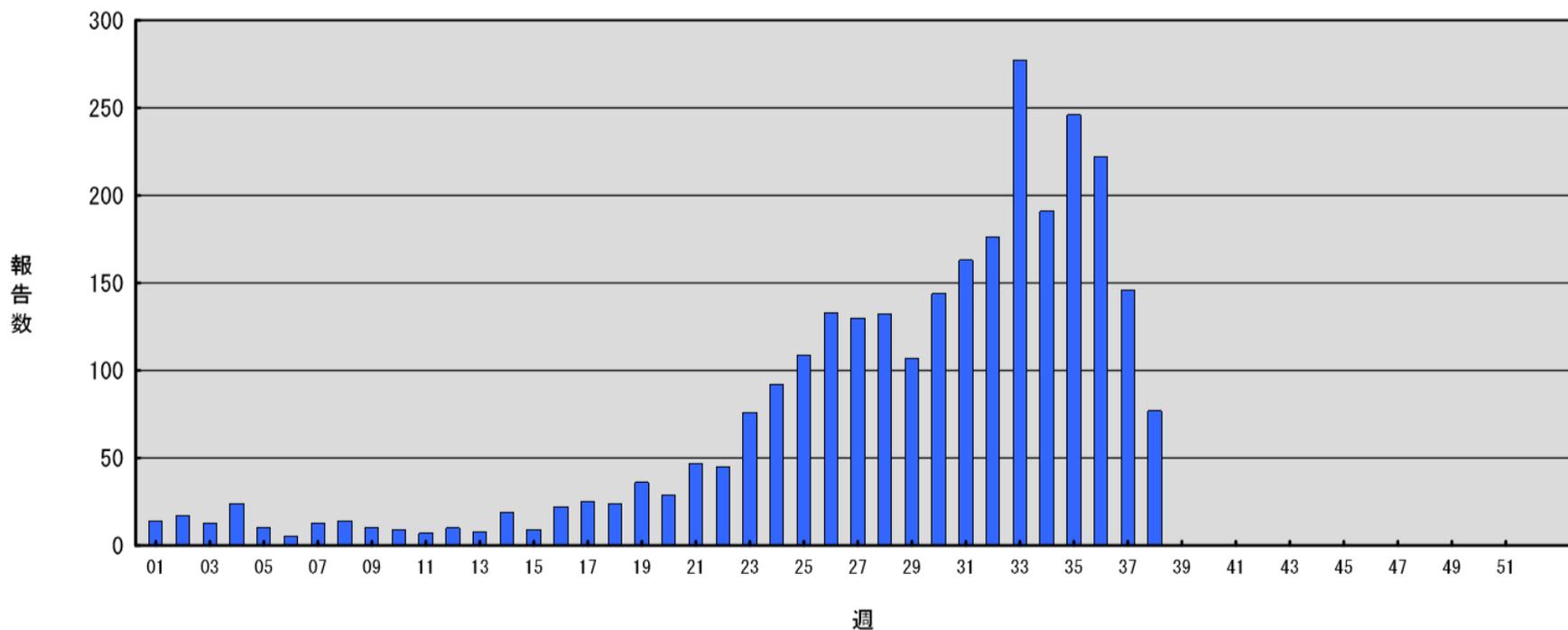
# 2016年速報 (国立感染研究所)

- <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/ta/ehec.html>

週別腸管出血性大腸菌感染症報告数 2016年第1~38週 (n=2,831) (2016年09月28日現在)

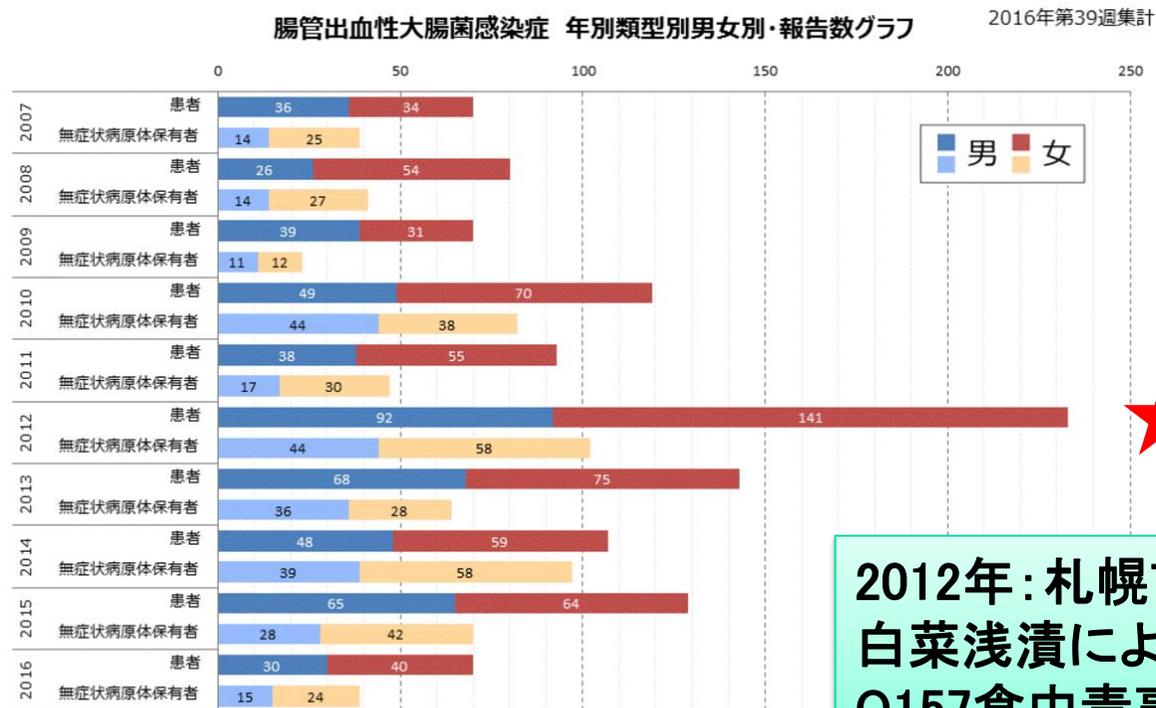
Weekly EHEC infection cases from week 1 to week 38 in 2016 (based on diagnosed weeks as of September 28, 2016)

2016年 第 1-52週



# 2016年：北海道

- <http://www.iph.pref.hokkaido.jp/kansen/301/graph.html>



2012年：札幌市  
白菜浅漬による腸管出血性大腸菌  
O157食中毒事例について

# 札幌：2012年（平成24年）8月

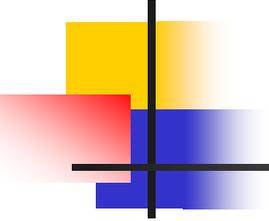
- 北海道札幌市とその近辺の高齢者施設において下痢・血便の症状を呈する入居者が相次ぎ、最終的に**169人が発症、8人が死亡**。
- **白菜の浅漬け製品が原因**。
- **O157(VT1&2)**

表1. 「白菜きりづけ」を原因食とする腸管出血性大腸菌O157食中毒  
認定患者内訳

流通施設	患者所属自治体	患者数	入院者数	死亡者数
高齢者施設	札幌市 6カ所	58	48	3
	北海道 5カ所 (札幌市を除く)	47	39	4
ホテル 飲食店 食品スーパー	札幌市	36	17	1
	北海道 (札幌市を除く)	21	18	
	北海道外	7	5	
	合計	169	127	8

## 札幌市における過去の腸管出血性大腸菌感染症の集団発生状況

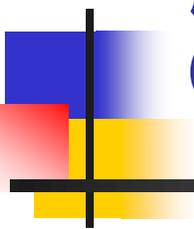
	発生年月	原因施設等	O血清型	感染者数
1	平成11年7月	保育園	O26	64人（患者45人、無症状19人）
2	平成14年7月	保育園	O26	18人（患者7人、無症状11人）
3	平成14年7月	保育園	O26	31人（患者14人、無症状17人）
4	平成17年6月	保育園	O26	22人（患者15人、無症状7人）
5	平成17年7月	スポーツ教室	O157	7人（患者7人）
6	平成17年9月	保育園	O26	5人（患者4人、無症状1人）
7	平成19年10月	幼稚園	O26	12人（患者3人、無症状9人）
8	平成21年8月	催事	O157	5人（患者5人）
9	平成24年8月	保育園	O111	10人（患者10人）



# 札幌市 保育園 2012年

---

- 検便結果の状況：平成24年(2012年)8月21日
  - O111：(VT1、VT2：陽性)原因不明？
- 職員(調理従事者を含む)
  - 6名の検査を行い、全員がO111陰性
- 有症の園児
  - 12名の検査を行い、8名がO111陽性、4名がO111陰性
  - 陽性となった8名の園児の状況：
    - 年齢：1歳～4歳 性別：男性5名、女性3名
    - 主な症状：腹痛、下痢、軟便(現在は、ほぼ回復)



腸管出血性大腸菌感染症 2016年4月現在  
(IASR Vol. 37 p. 85-86: 2016年5月号)

---

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/ehec-m/ehec-iasrtpc/6472-435t.html>

# 腸管出血性大腸菌感染症 2016年4月現在 (IASR Vol. 37 p. 85-86: 2016年5月号)

表1. 腸管出血性大腸菌感染症届出数

診断年 (1/1～12/31)	報告数*	(患者再掲)	(%)
2006	3,922	(2,515)	(64)
2007	4,617	(3,083)	(67)
2008	4,329	(2,822)	(65)
2009	3,879	(2,602)	(67)
2010	4,135	(2,719)	(66)
2011	3,939	(2,659)	(68)
2012	3,770	(2,363)	(63)
2013	4,045	(2,623)	(65)
2014	4,156	(2,840)	(68)
2015	3,565	(2,336)	(66)
2016**	169	(87)	(51)

\*無症状病原体保有者を含む

\*\*2016年のみ期間が1/1～4/10

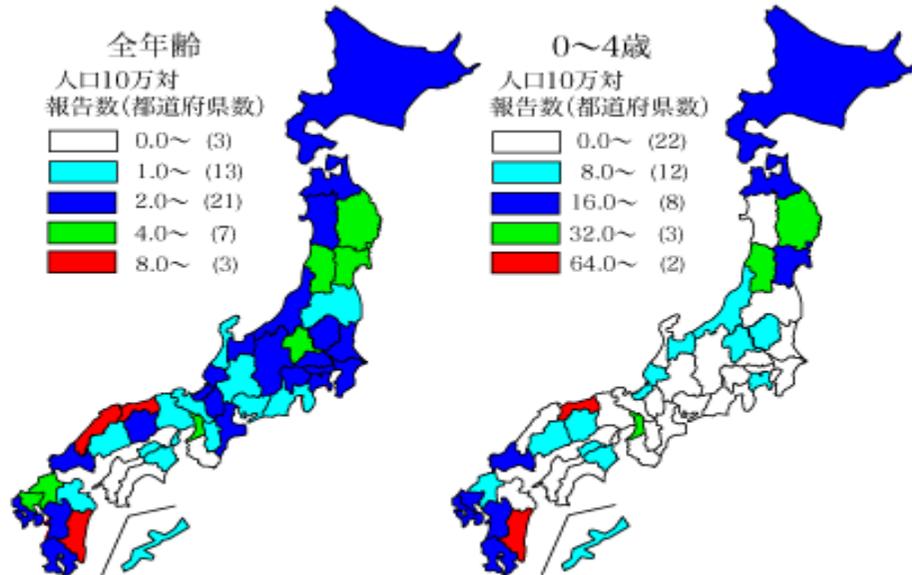
感染症発生動向調査(2016年4月13日現在報告数)

2015年

**EHEC感染症患者(有症者): 2,336例,**  
**+無症状病原体保有者(患者発生時の積極的疫学調査や調理従事者等の定期検便などで発見される): 1,229例**  
**: 合計3,565例**

# 腸管出血性大腸菌感染症 2016年4月現在 (IASR Vol. 37 p. 85-86: 2016年5月号)

図2. 腸管出血性大腸菌感染症発生状況, 2015年

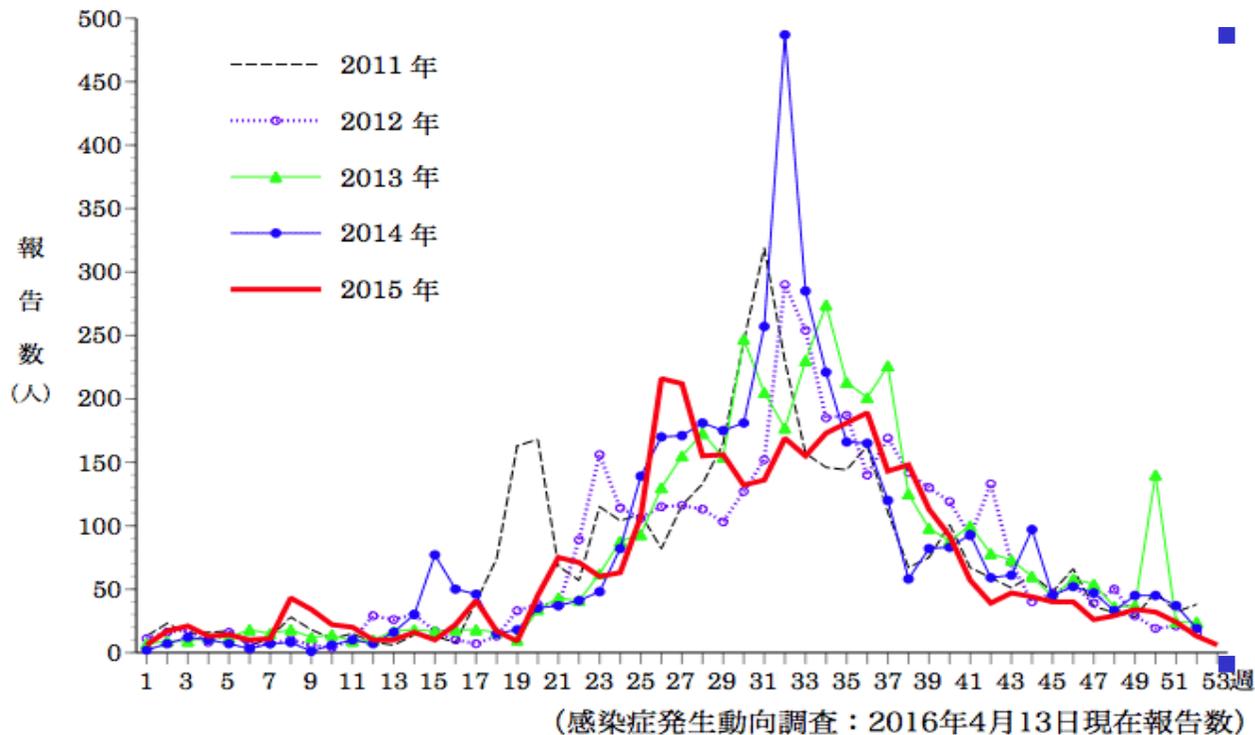


(感染症発生動向調査:2016年4月13日現在報告数)

都道府県別報告数(無症状を含む)は大阪府, 東京都, 神奈川県, 福岡県, **北海道**の上位5都道府県で全体の37.6%を占めた。

# 腸管出血性大腸菌感染症 2016年4月現在 (IASR Vol. 37 p. 85-86: 2016年5月号)

図1. 腸管出血性大腸菌感染症週別発生状況, 2011年第1週~2015年第53週



## ■ 血清型

- O157が60.9%
- O26が21.2%
- O103が4.2%
- O111が3.0%
- O121が1.9%
- O91が1.8%
- O145が1.3%
- その他が3.9%
- Untypableが1.8%

## 毒素型

- O157: VT1&2が56%を占めた。
- O26: VT1単独が85%を占めた。
- O103: VT1単独が97%を占めた。

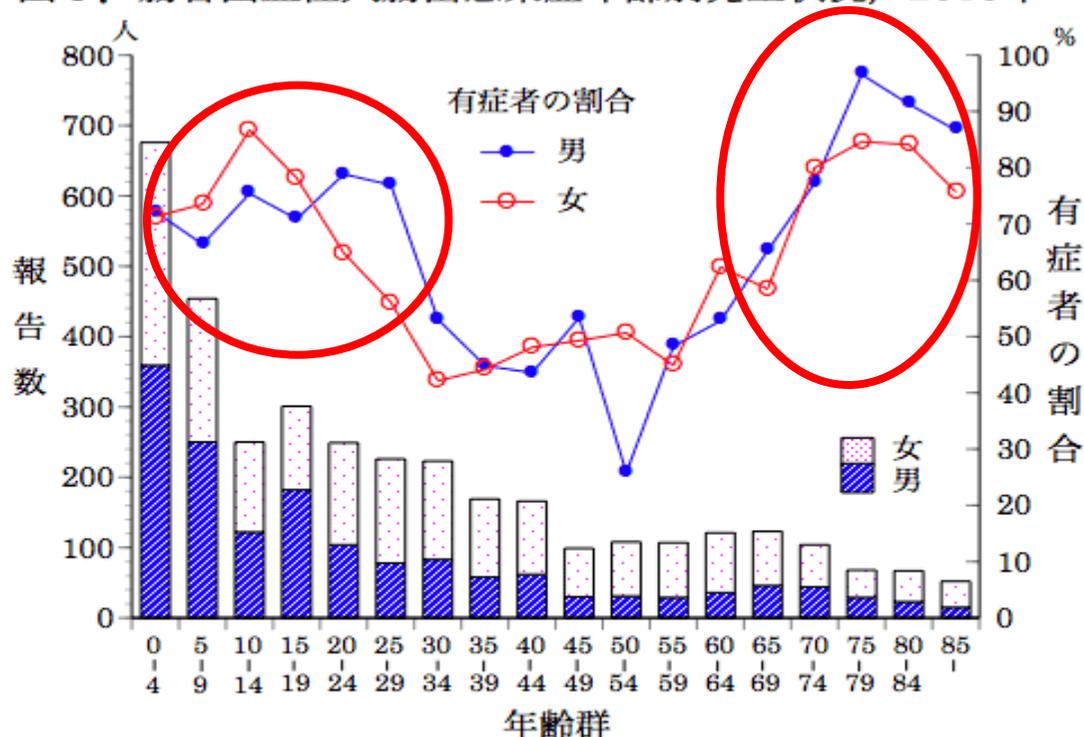
例年、夏期に報告が多い。

# 腸管出血性大腸菌感染症 2016年4月現在

(IASR Vol. 37 p. 85-86: 2016年5月号)

2015年の感染者は例年同様0～4歳が最も多く、5～9歳がこれに次いだ

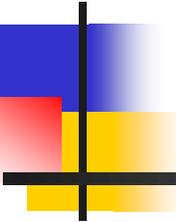
図3. 腸管出血性大腸菌感染症年齢別発生状況, 2015年



(感染症発生動向調査：2016年4月13日現在報告数)

IASR

有症者の割合は男女とも30歳未満, 60歳以上で高い。

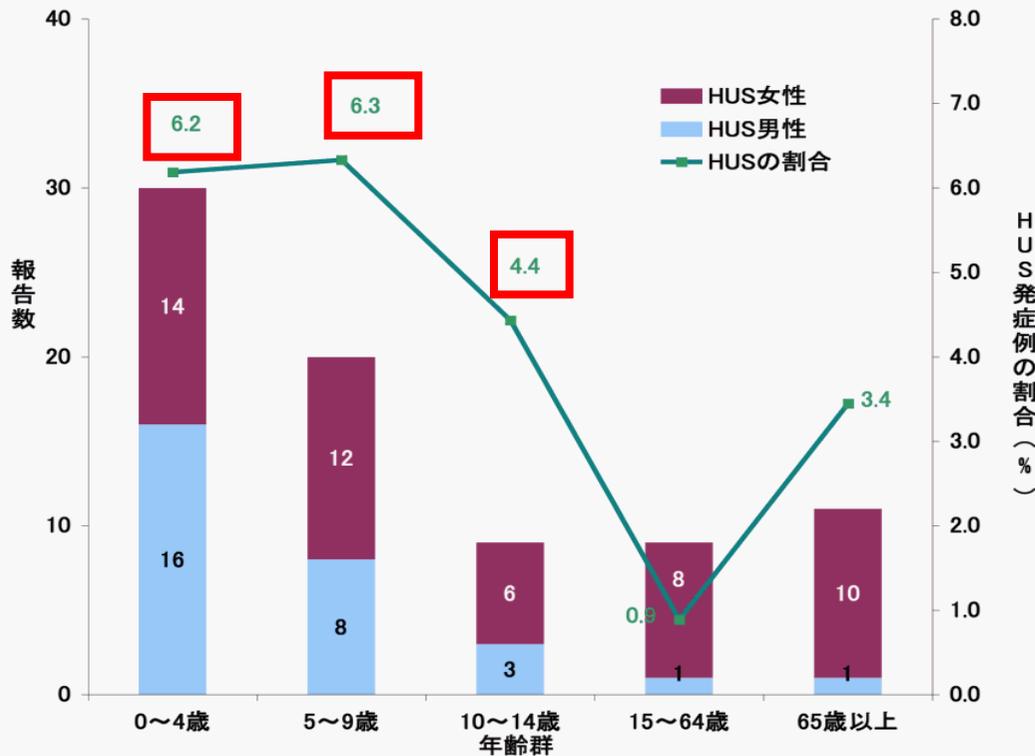


**腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群,  
2015年**

---

# 腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群, 2015年 (IASR Vol. 37 p. 97-98: 2016年5月号)

図. 年齢群別HUS発症例報告数と有症状者に占める割合,  
2015年 (n=79)



- 2015年EHECのうちHUSの発症頻度 (79/2339=3.4%): **小児に多い。**
  - 5~9歳: 6.3%
  - 0~4歳: 6.2%
  - 10~14歳: 4.4%
- 性別: 男性29例, 女性50例: **女性に多い(1:1.7)。**
- 年齢: 中央値が6歳(範囲:0~94歳)。
  - 0~4歳: 30例(38%)
  - 5~9歳: 20例(25%)
  - 65歳以上: 11例(14%)

# 腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群, 2015年 (IASR Vol. 37 p. 97-98: 2016年5月号)

表. HUS発症例における分離菌の血清群と毒素型 2015年

( )内は死亡例を再掲

O血清群	毒素型	HUS発症例	
O157	VT2	11	
	VT1&2	29 (1)	
	VT不明	1	
	小計	41 (1)	
non-O157	O26	VT1&2	2
		VT2	1
	O74	VT2	1
	O76*	VT2	1
	O111	VT1&2	1
	O121	VT不明	1
	小計		7
不明	VT1&2	1	
	VT不明	1	
小計		2	
総計		50 (1)	

\*OUT(型別不能)で届出、その後感染研でO76と型別

<参考>菌分離以外の診断によるHUS報告症例

血清でのO抗原凝集抗体	29 (1)
[うちO157LPS抗体陽性]	[16]
[うちO121LPS抗体陽性]	[ 2]
[うちO145LPS抗体陽性]	[ 1]

- 血清群別
  - O157が全体の82%(41例)
- 毒素型
  - VT2陽性株(VT2単独またはVT1&2)が94%(47例)



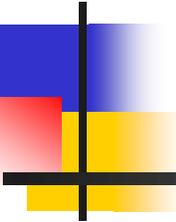
# 本日のお話の内容

- 感染性胃腸炎とは？
- 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の便細菌培養の結果
- 真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？
  - 病原大腸菌とは？
  - 東栄病院小児科での2年間(2008年～2010年)の便細菌培養の結果
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の検査法
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の発症状況
- **腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子**
  - **Vero毒素**
  - **LEE (locus of enterocyte effacement)**
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)、溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断と治療

ワクチンUpdate

# 腸管出血性大腸菌の主要病原因子とその制御因子

	病原因子と制御因子	病原作用と制御作用
主病原因子 Main Virulence	① stx1, stx2 (ベロ毒素)	蛋白合成阻害, 血管細胞破壊, サイトカイン誘発, 免疫機構障害
	② LEE: Type III secretion system (T3SS) eaeA (インチミン), Tir	腸管粘膜への粘着, エフェクター分泌 Tir 接着蛋白, レセプター
	espA, B, E, D, F, H	各種機能蛋白分泌, 腸管粘膜のダメージ
	③ E-hly (60MDa プラスミド)	溶血, 蛋白分解作用
副病原因子 Secondary Virulence	① Type I, IV fimbriae (線毛)	腸管粘膜への付着
	② rpoS (SOS; 耐ストレス因子), ureA, C, D	耐酸性 (胃酸バリアー通過)
	③ Colicin D	他のフローラ制圧
	④ EAST1 (ast1)	耐熱性エンテロトキシン
	⑤ EHEC factor for adherence (efa1)	腸管細胞へ粘着
	⑥ 各種プロテアーゼ	細胞ダメージ, 抗体破壊
	⑦ espP, katP, etpD,	プロテアーゼなど
制御因子 Regulator	① Quorum-sensing, sdiA	病原因子のグローバル制御
	② IHF (Integration host factor)	ler (orf1) 発現
	③ Ler (orf1), pchA (per), sepL, csgD	各種LEE等病原因子の発現

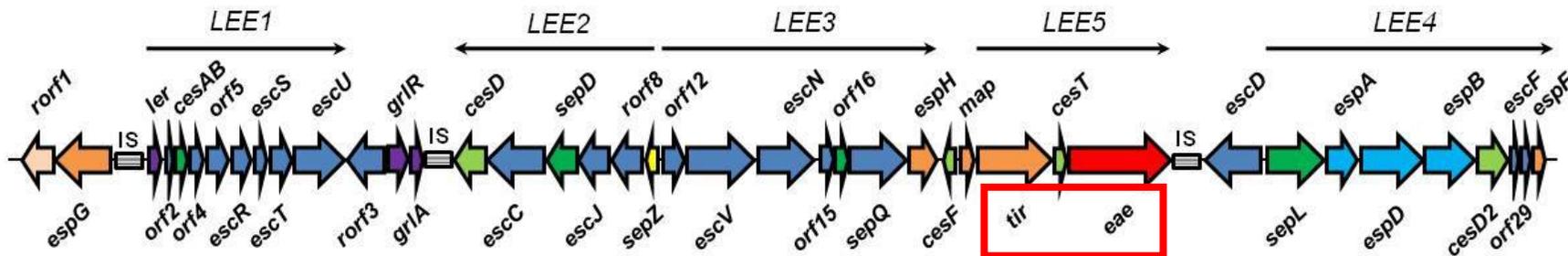


**Attaching(菌の接着)and Effacing(微絨毛の退縮)  
(A/E: 接着障害病変): 初期接着とIII型分泌装置**

---

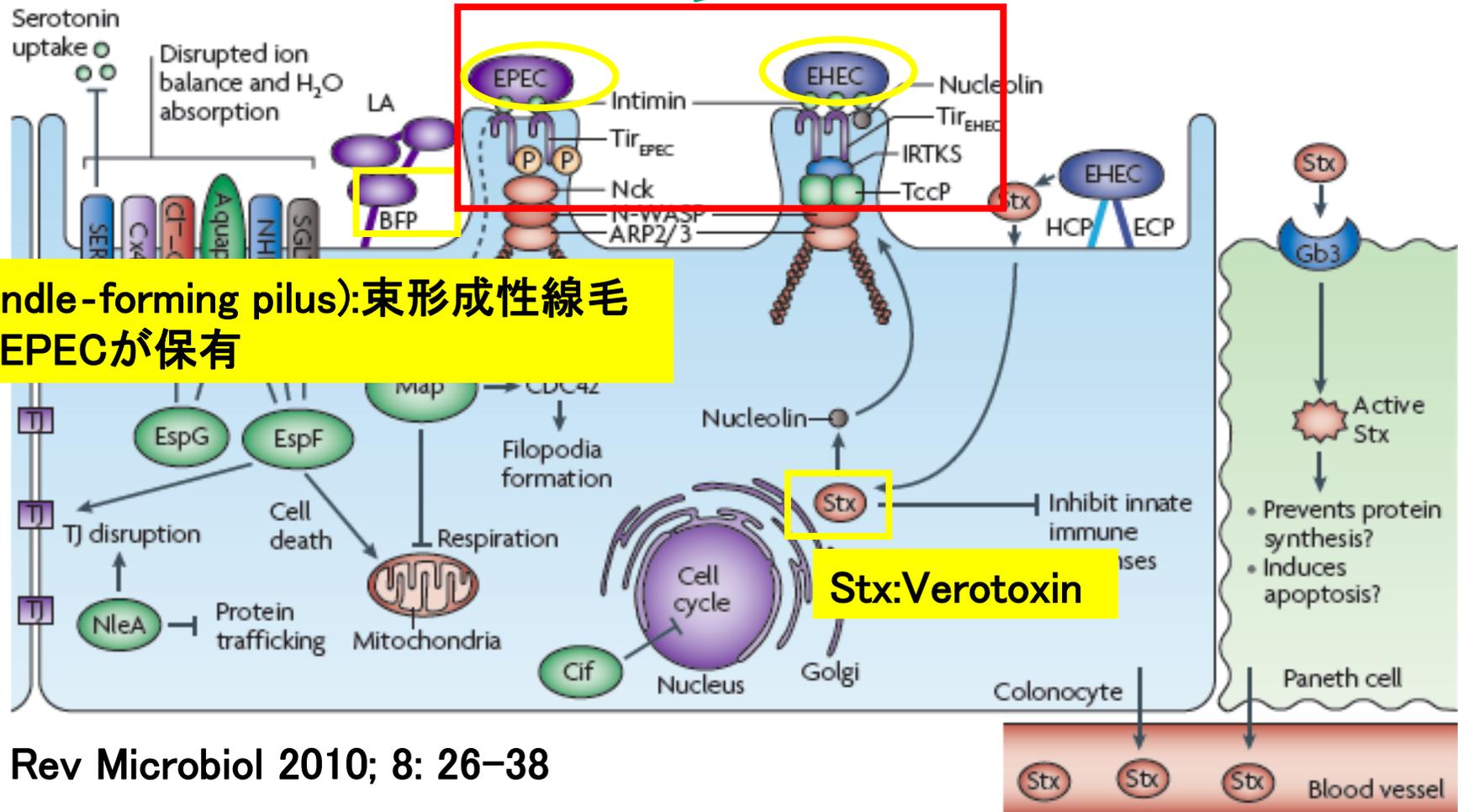
# LEE (locus of enterocyte effacement)

- 腸管上皮細胞への接着と微絨毛の縮退に必要な遺伝子群
- Pathogenicity islands (PAI) : 5つのオペロンで構成
- **3型タンパク質輸送装置(T3SS):** T3SSを介して菌体外や宿主細胞へ局在する分泌性タンパク質、シャペロン、接着因子(Intimin)、Intiminレセプター、およびこれらの発現を調節する発現制御因子などをコードする約40個の遺伝子
- **EPECで発見, その後EHECで発見**



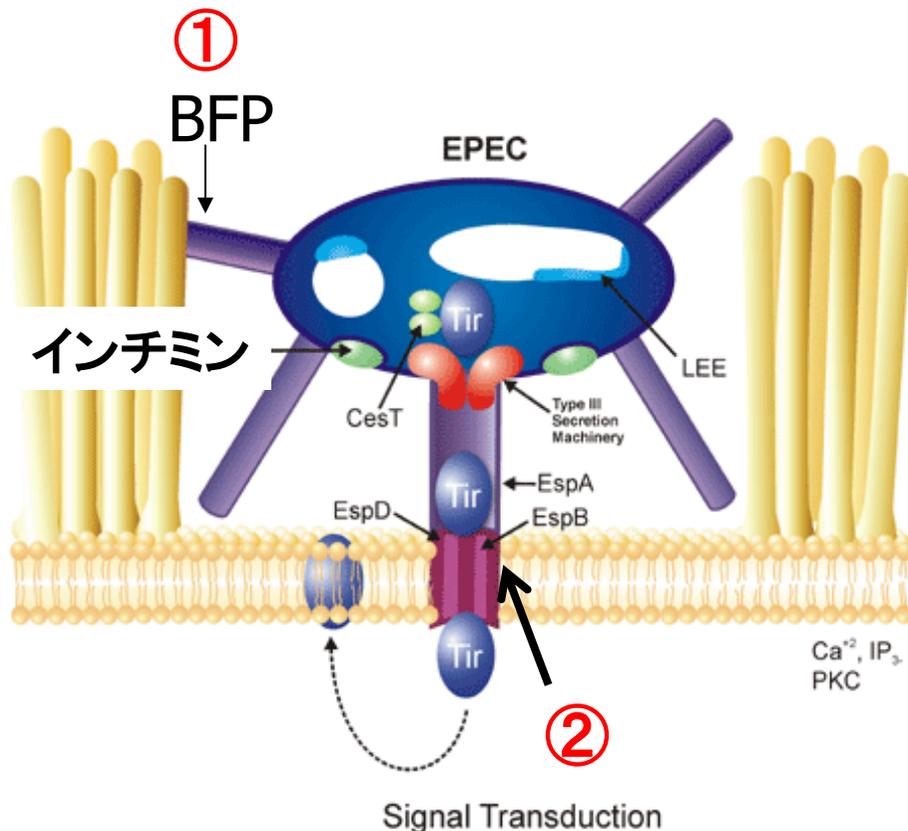
# Pathogenic mechanisms of EPEC and EHEC

attaching and effacing (A/E)  
lesion: 菌の接着 (attaching) と  
微絨毛の縮退 (effacing)



# Attaching (菌の接着) and Effacing (微絨毛の退縮) (A/E: 接着障害病変): 初期接着とIII型分泌装置

PNAS 2000; 97: 8799–8806

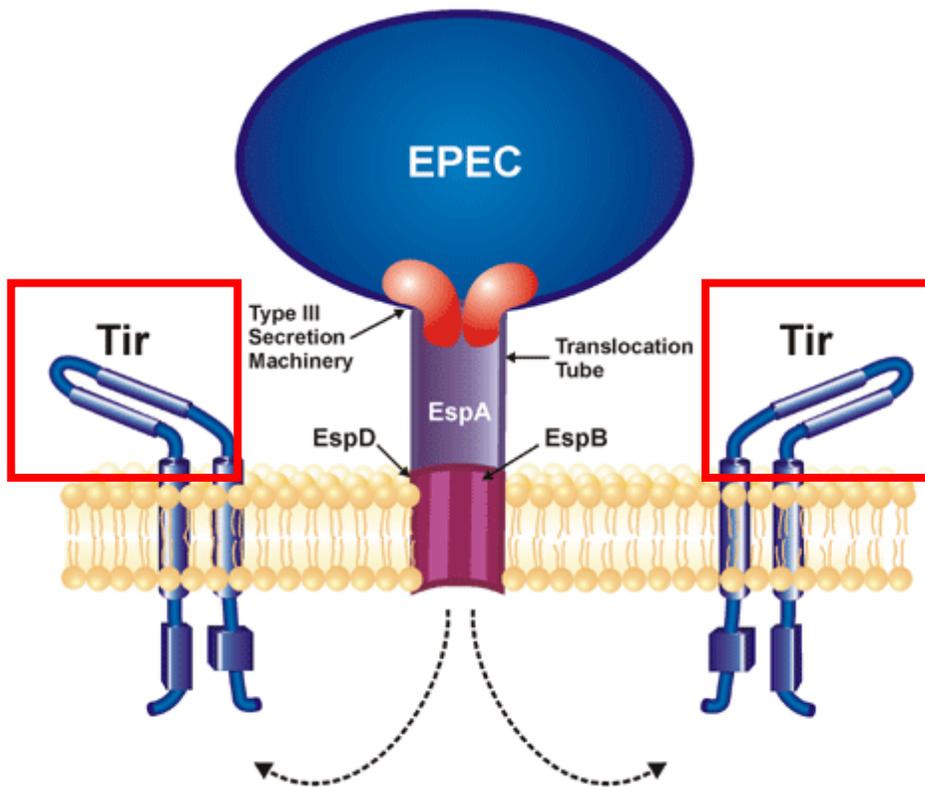


細菌の外膜タンパクにインチミン  
(intimin: *eae*がcode)が存在する。

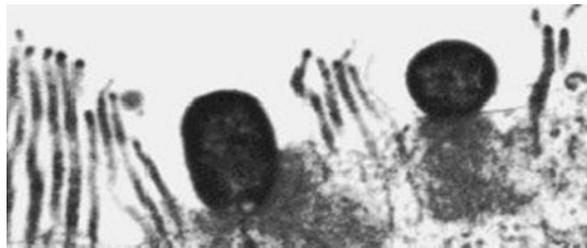
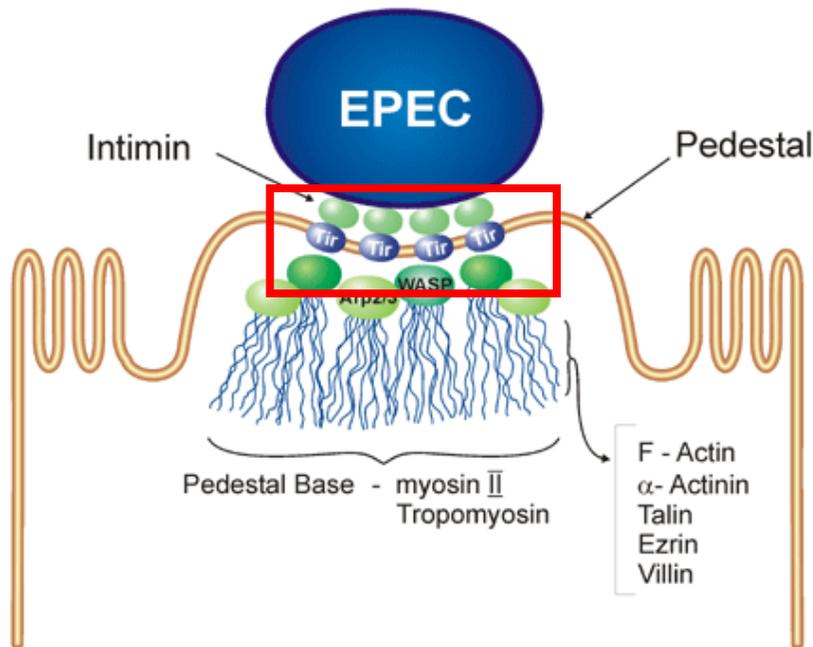
- ① 接着
  - **Typical EPECの場合**: 束形成性線毛 (bundle-forming pilus, BFP) と腸管粘膜とが接着する。(atypical EPECは保有しない)
  - **EHECの場合**: BFPはなく凝集線毛 (curli), long polar線毛や外膜蛋白質 (ompA) などで接着する。
  - それらが刺激となって集団密度感知制御系 (Quorum Sensing) が作動し, 様々な病原因子が発現し始める。まず ***eaeA*遺伝子**が発現し**インチミン** (接着たんぱく質) と各種接着物質 (*espA*, *toxB*, *efa1*) が分泌される。
- ② III型分泌装置を使って宿主細胞質内へ **Tir** (translocated intimin receptor) を宿主細胞へ移行させる。

# attaching and effacing (A/E) Tir (translocated intimin receptor)

③ Tirは細胞膜を内から外へ貫通してインチミンのレセプターとなる。



# attaching and effacing (A/E)



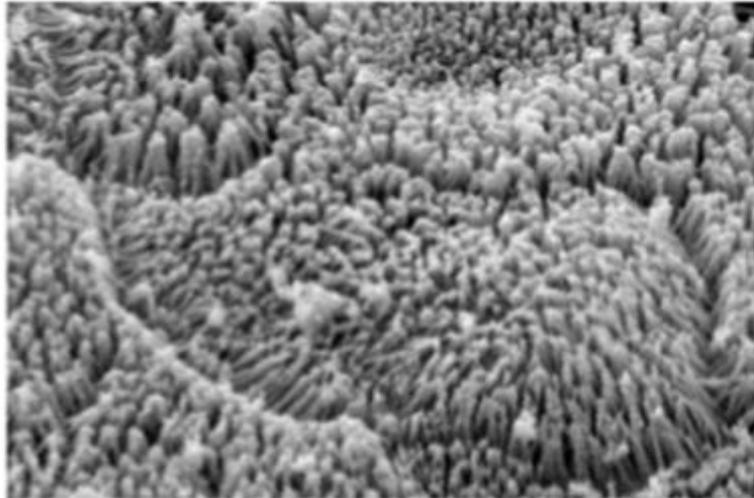
## ■ ④ Intimin - Tirの結合

- タイプIII分泌系によって種々のエフェクター分子 (*espA, B, E, D, F, H*) を上皮細胞内に送り込む
- 宿主のシグナル伝達機構が活性化
- アクチン, ミオシンのリン酸化
- アクチン重合をともなった台座様構造 (**actin pedestal formation**) が腸管粘膜細胞にでき菌体はその上に固定される
- 上皮細胞骨格の障害、細胞膜の陥没および破壊 (A/E)

# 微絨毛の変化

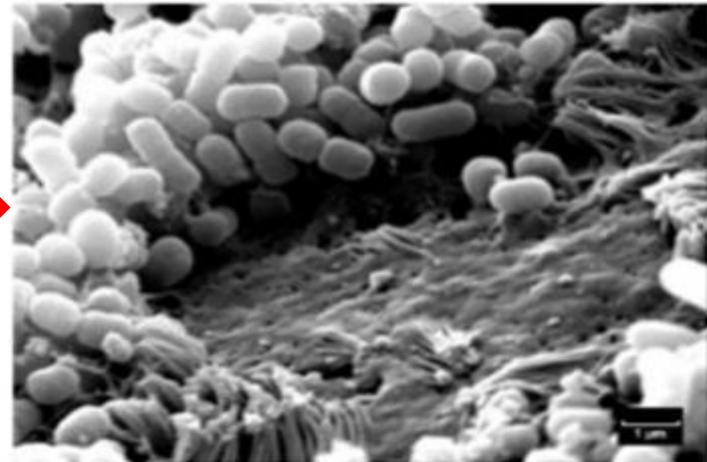
微絨毛の消失

**Normal microvilli**

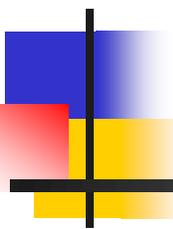


Uninfected Intestinal Cell Surface

**Loss of microvilli**



EPEC infected intestinal cells



ベロ毒素 (verotoxin) VT

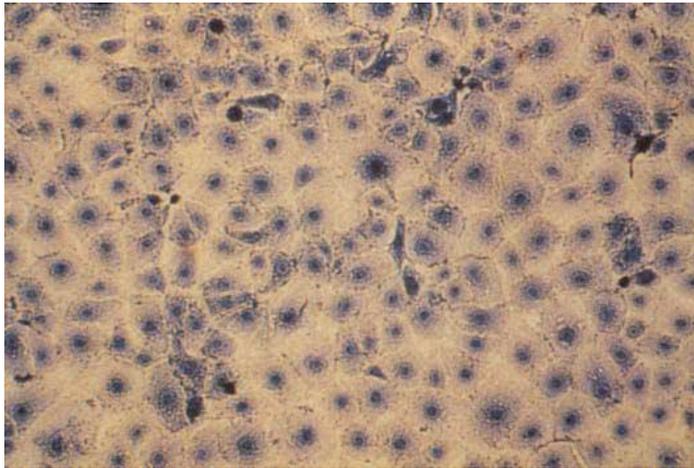
志賀様毒素 (shiga-like toxin) SLT

---

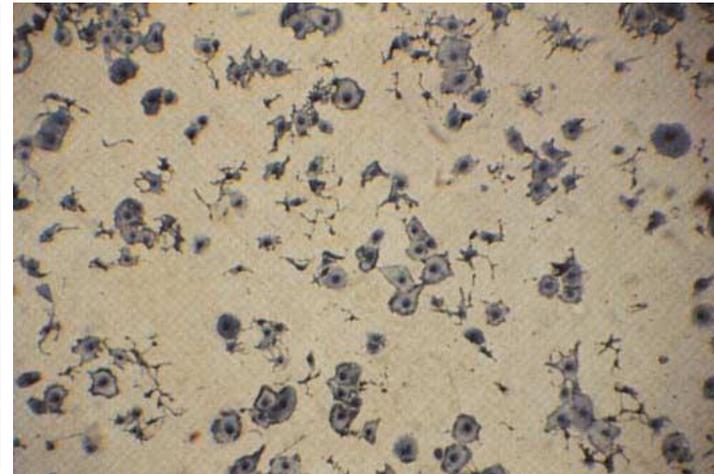
たんぱく合成の阻止

補体の第2経路による活性化

## ベロ毒素で破壊されたベロ細胞



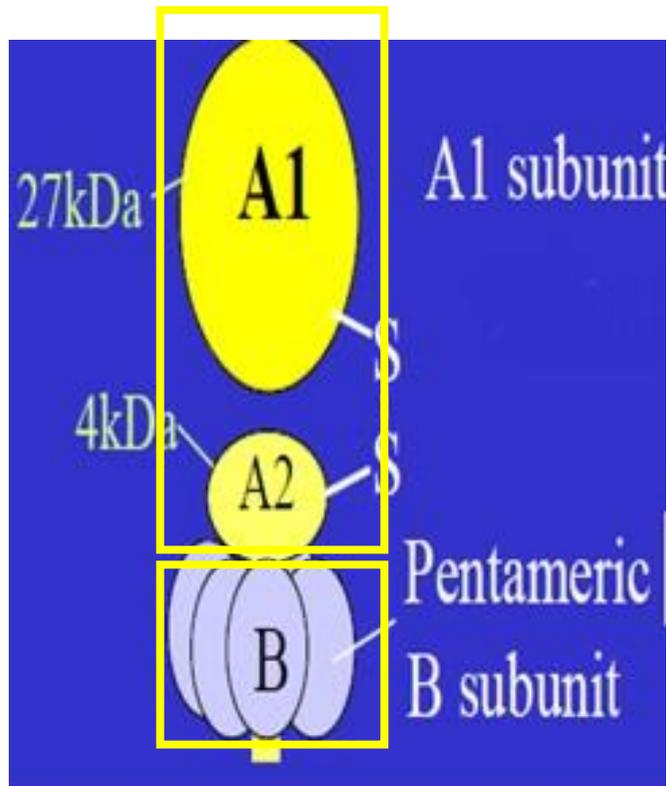
正常ベロ細胞



ベロ毒素で破壊されたベロ細胞

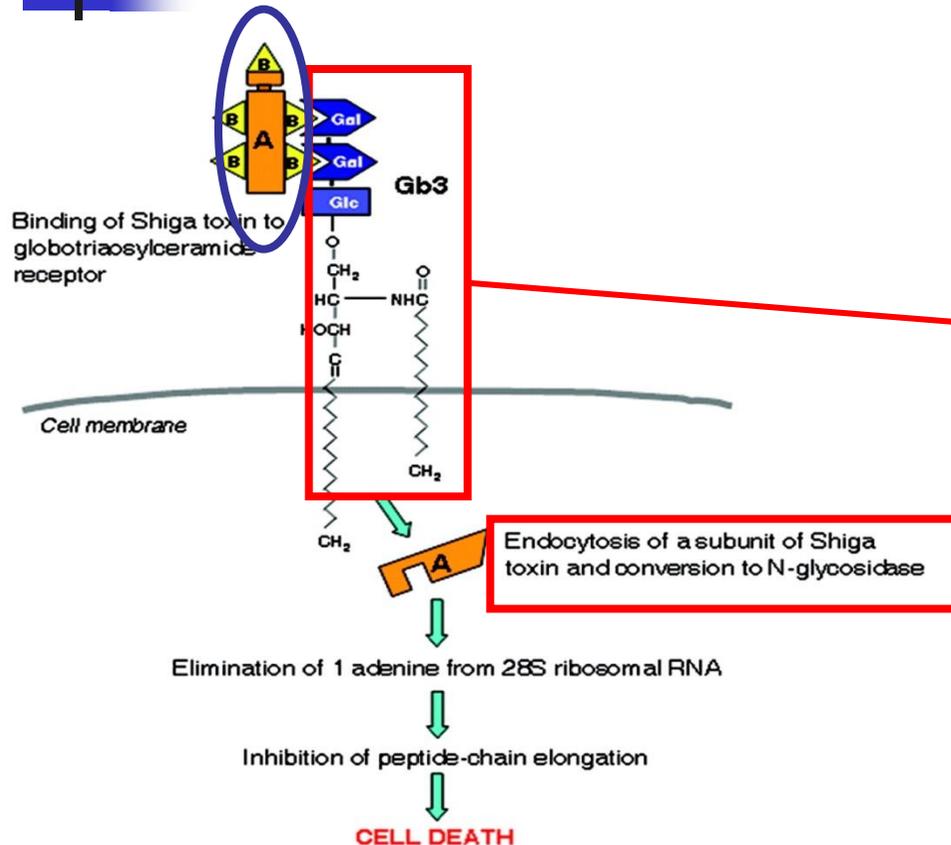
1977年に下痢の患者から分離された大腸菌の培養液中にVero細胞に対して致死活性を有する毒素を発見され命名。  
その後1982年に大腸菌が作り出す毒素が抗志賀毒素抗体で中和することを発見し、志賀様毒素 (Shiga-like toxin; SLT) と命名。

# Vero毒素



- **バクテリオ・ファージ**にコードされている。
- VT
  - VT1= Shiga-like toxin 1 (SLT I)= Shigatoxin 1(Stx1)
  - VT2=SLT II=Stx2
- VTは**Aサブユニット** (活性部位) 1個と**Bサブユニット**(結合部位) 5個からなるA-B型毒素
- **VT2は菌体外へ分泌**されるが、VT1は主に菌体内にとどまる傾向が強く、菌体崩壊ともなって放出される。
  - **VT2がVT1に比較して毒性が強い。**

# Vero毒素のリボソームへの移動

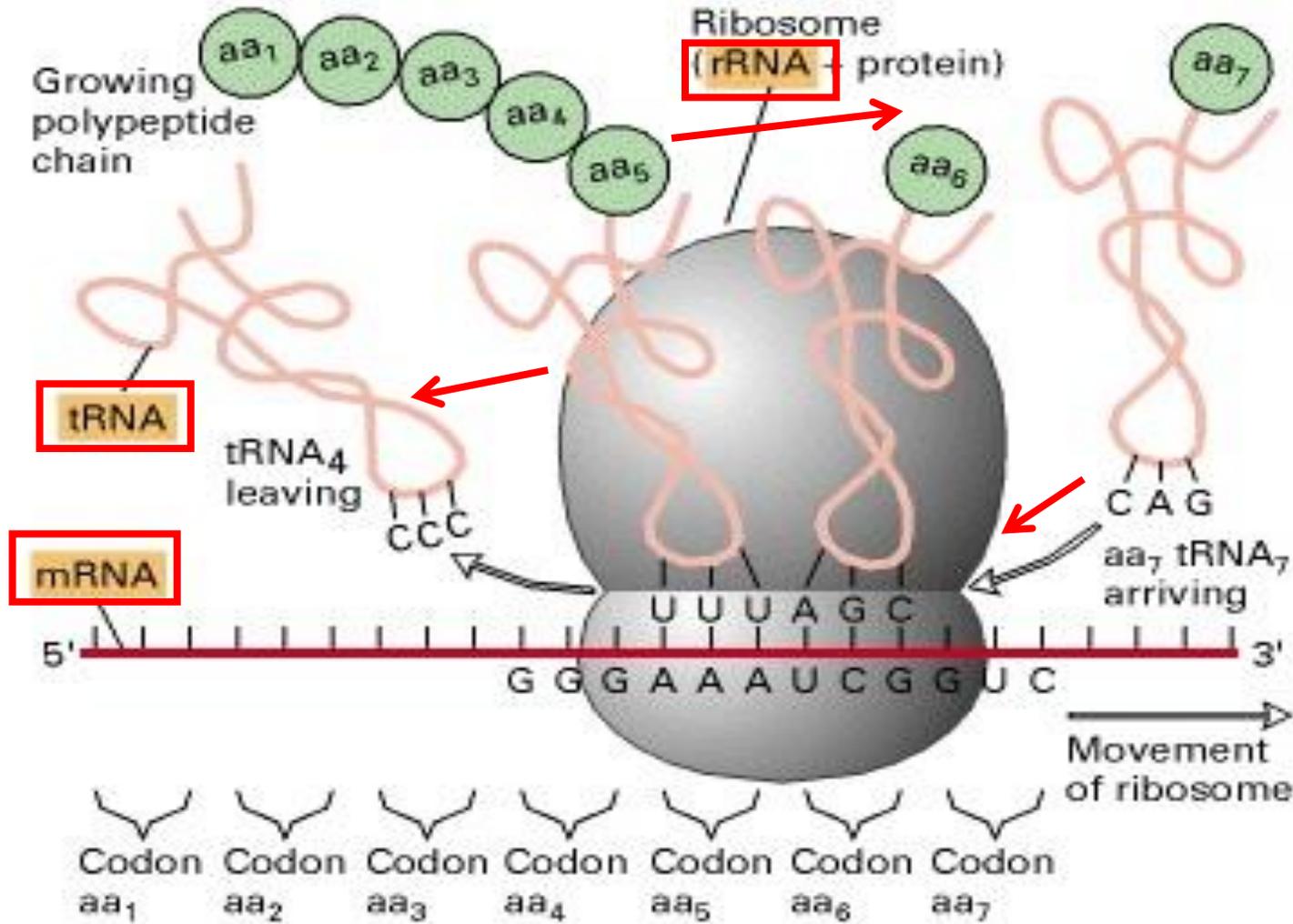


- Bサブユニット(結合部位)が細胞表面のスフィンゴ糖脂質である**Gb3** (globotriaosylceramide)に結合する。
- Gb3は**赤血球膜, 白血球, 血管内皮(特に腎臓, 脳, 消化管), 尿細管**に多く発現。
- エンドサイトーシスで細胞内に入る。
- ゴルジ体を経由して粗面小胞体にある**リボソーム**に到着する。
- たんぱく合成阻害。

# タンパク合成のための3個のRNAの働き

Molecular Cell Biology, 4th edition. Section 4.4 The Three Roles of RNA in Protein Synthesis.

蛋白合成の場 (ribozyme: RNA酵素)

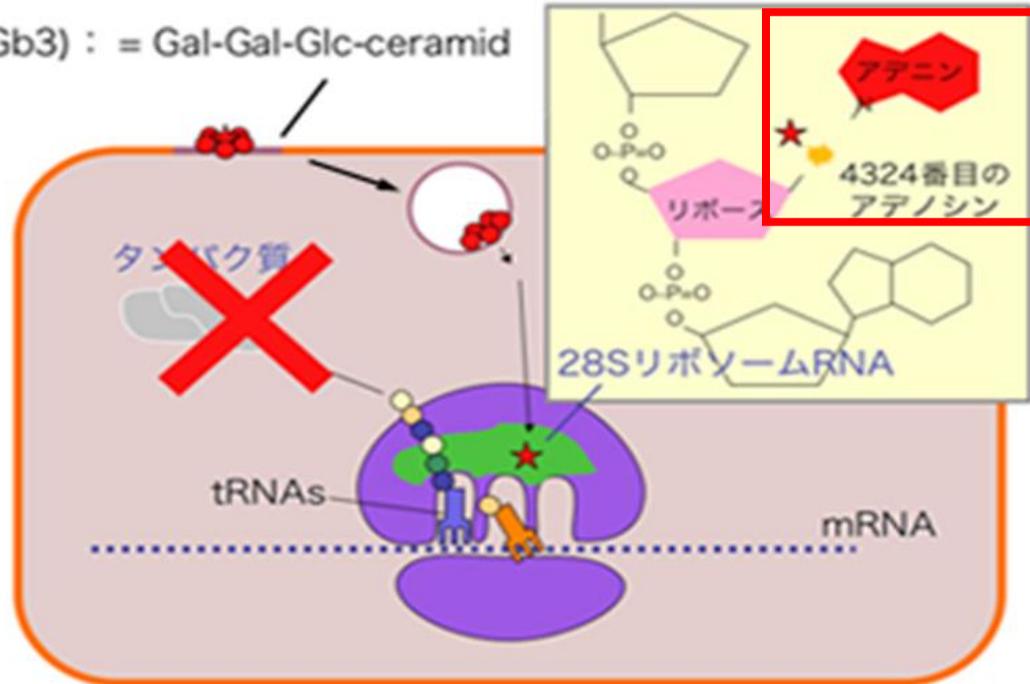


運搬

遺伝情報  
(設計図)

ペロ毒素 (志賀毒素)  Aサブユニット(Active) × 1 } A1B5型毒素  
 Bサブユニット(Binding) × 5 }

レセプター(Gb3) : = Gal-Gal-Glc-ceramid



## 粗面小胞体 (rER)

- VTのAサブユニットはRNA N-グリコシダーゼ活性を持ち、28SリボソームRNAの5'末端から4324番目のアデノシンのN-グリコシド結合を加水分解し、**アデニンを遊離**させる。そのため、**tRNAのリボソームへの結合を阻害**し、アミノ酸の伸張ができずタンパク合成を阻害し細胞を死に至らしめる(**致死作用**)。
- 特に**血管内皮細胞、近位尿細管の細胞に障害**
- ほかには**エンテロトキシン作用、神経毒作用**などを示す。

# VT検出法の比較

## イムノクロマト法

## 逆受身ラテックス凝集反応法

## 酵素抗体法

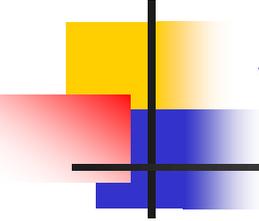
測定原理 <sup>a)</sup>	商品名 (メーカー)	検出毒素	主な操作と判定方法	所要時間 <sup>b)</sup>	必要な器具
IC	キャピリアVT (タウンズ)	VT <sup>c)</sup>	被検液100μlを滴下する ラインの有無で判定	15分	
	Duopath Verotoxins (Merck)	VT1, VT2	被検液160μlを滴下する ラインの有無で判定	20分	
	NHイムノクロマト VT1/VT2 <sup>d)</sup> (日本ハム)	VT1, VT2	被検液100μlを滴下する ラインの有無で判定	15分	
RPLA	VTEC-RPLA (デンカ生研)	VT1, VT2	階段希釈した被検液 25μlを試薬と混合する 凝集価1:4以上で陽性	16時間 (4~5時間で推定的判定は可能)	V型96穴プレートが必要
EIA	オーソVT1/VT2 (オーソ・クリニカル・ ダイアグノスティクス)	VT <sup>c)</sup>	被検液, 一次抗体, 二次抗体, 基質液を順次反応させる(各反応ごとに洗浄操作が必要) 測定波長450nm, 対照波長630nmで吸光度を測定し0.150以上で陽性	3時間	2波長測定可能なマイクロプレートリーダーが必要

a) RPLA: 逆受け身ラテックス凝集反応, IC: イムノクロマト法, EIA: 酵素抗体法

b) 被検液調製に必要な時間は含まない

c) VT1とVT2の型別はできない

d) 食品検査用試薬

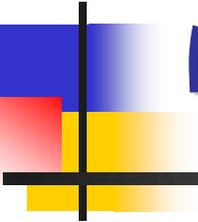


# VT 遺伝子検出法のPCR プロトコール

---

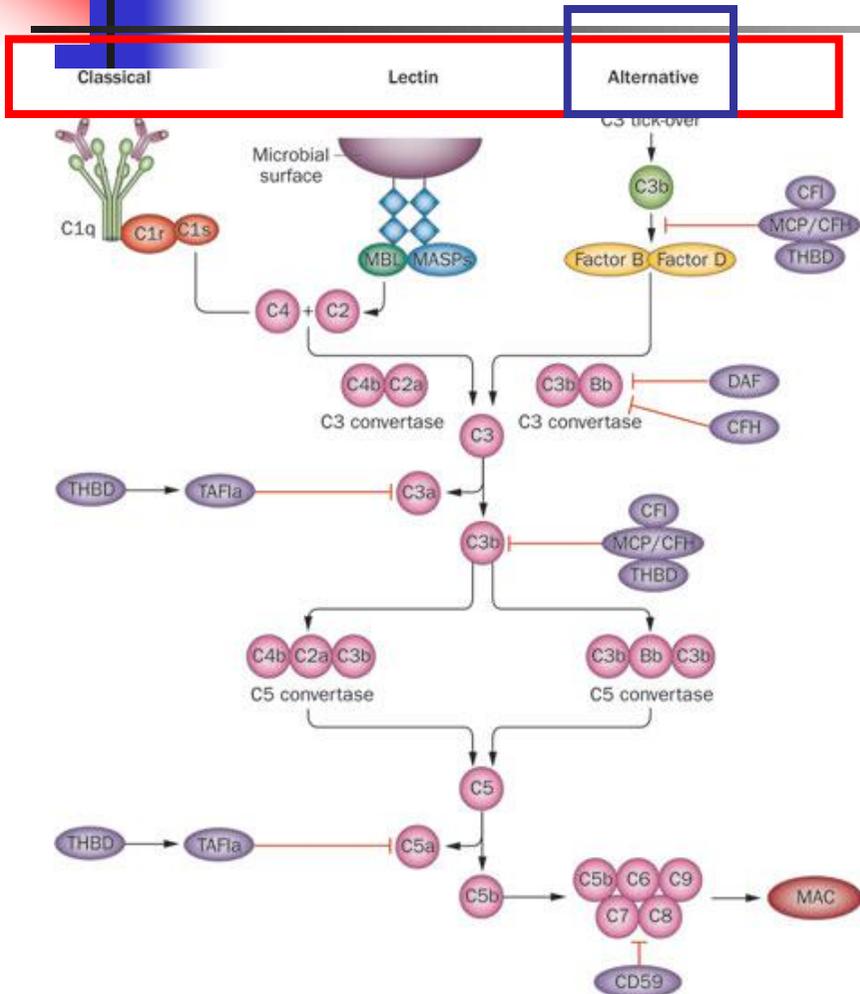
- デンマークの血清学研究所: Statens Serum Institut (SSI)
  - 免疫学的に異なる2 種類の毒素名としてVtx1/Vtx2 という名称
  - Vtx1/Vtx2には、いくつかの亜型(サブタイプ)がそれぞれ存在
- Vtx1:3亜系
  - vtx1a, vtx1c, vtx1d
- Vtx2:8亜系
  - vtx2a, vtx2b, vtx2c, vtx2d, vtx2e, vtx2f, vtx2g, vtx2h

# ベロ毒素による補体第二経路(副補体経路) による活性化



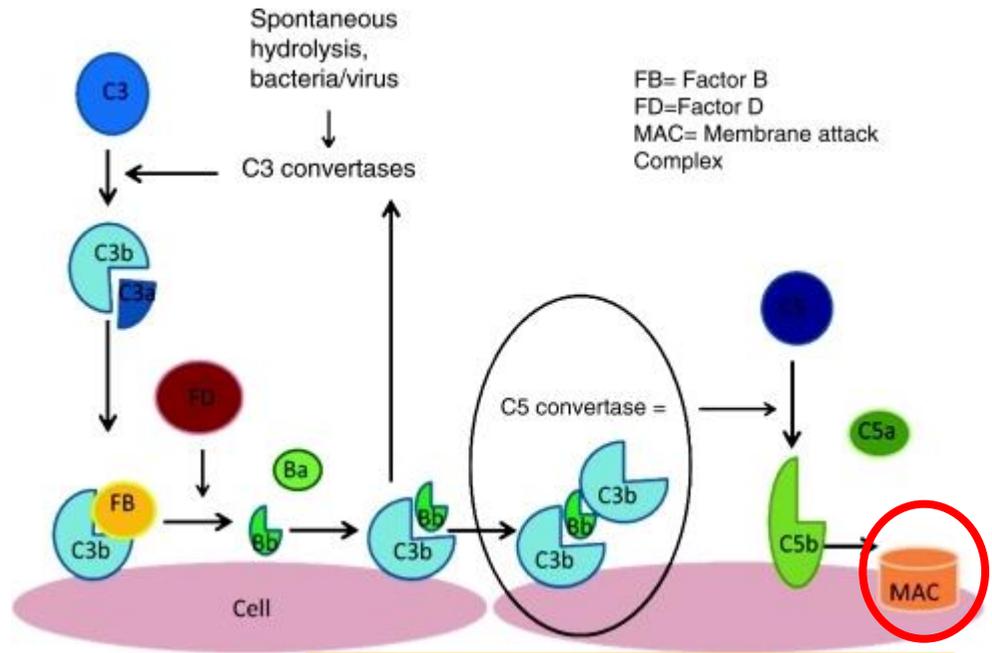
---

# 補体の活性化: 古典的、第2経路、レクチンによる活性化



Nat Rev Nephrol 2012; 8: 622-633

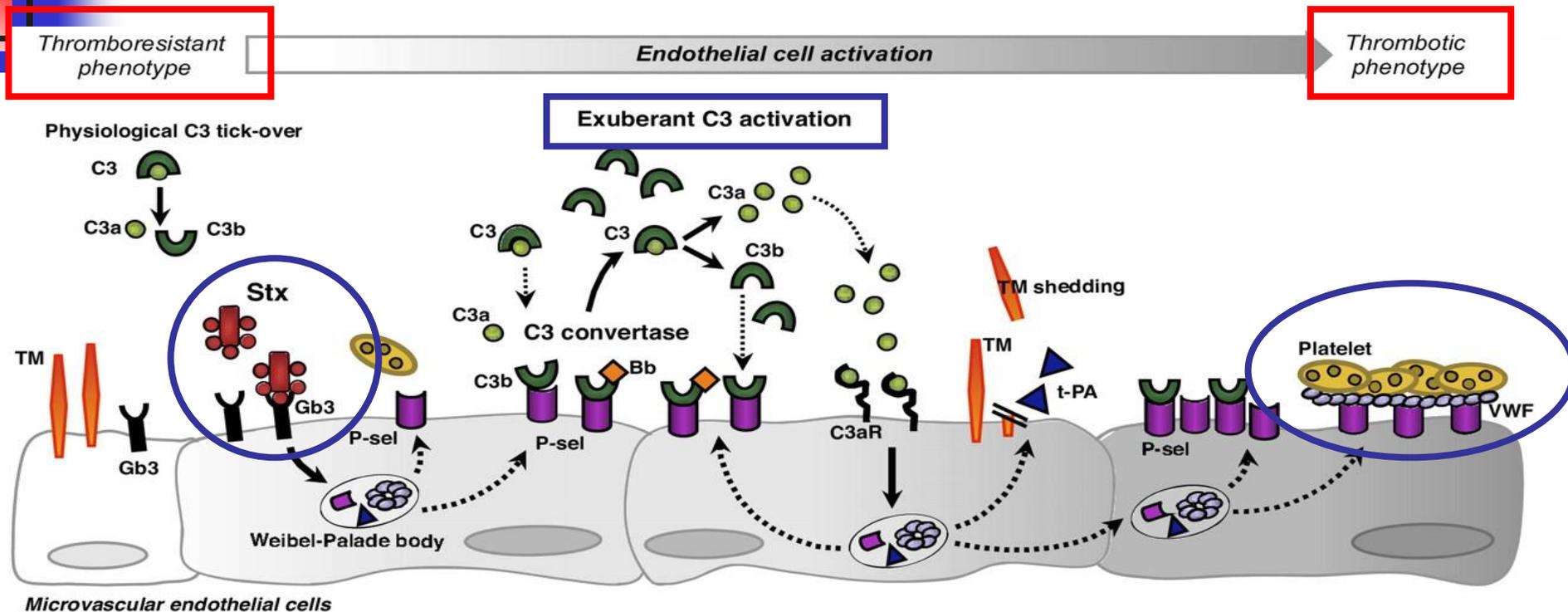
## 第二経路



## 膜侵襲複合体 Membrane Attack Complex

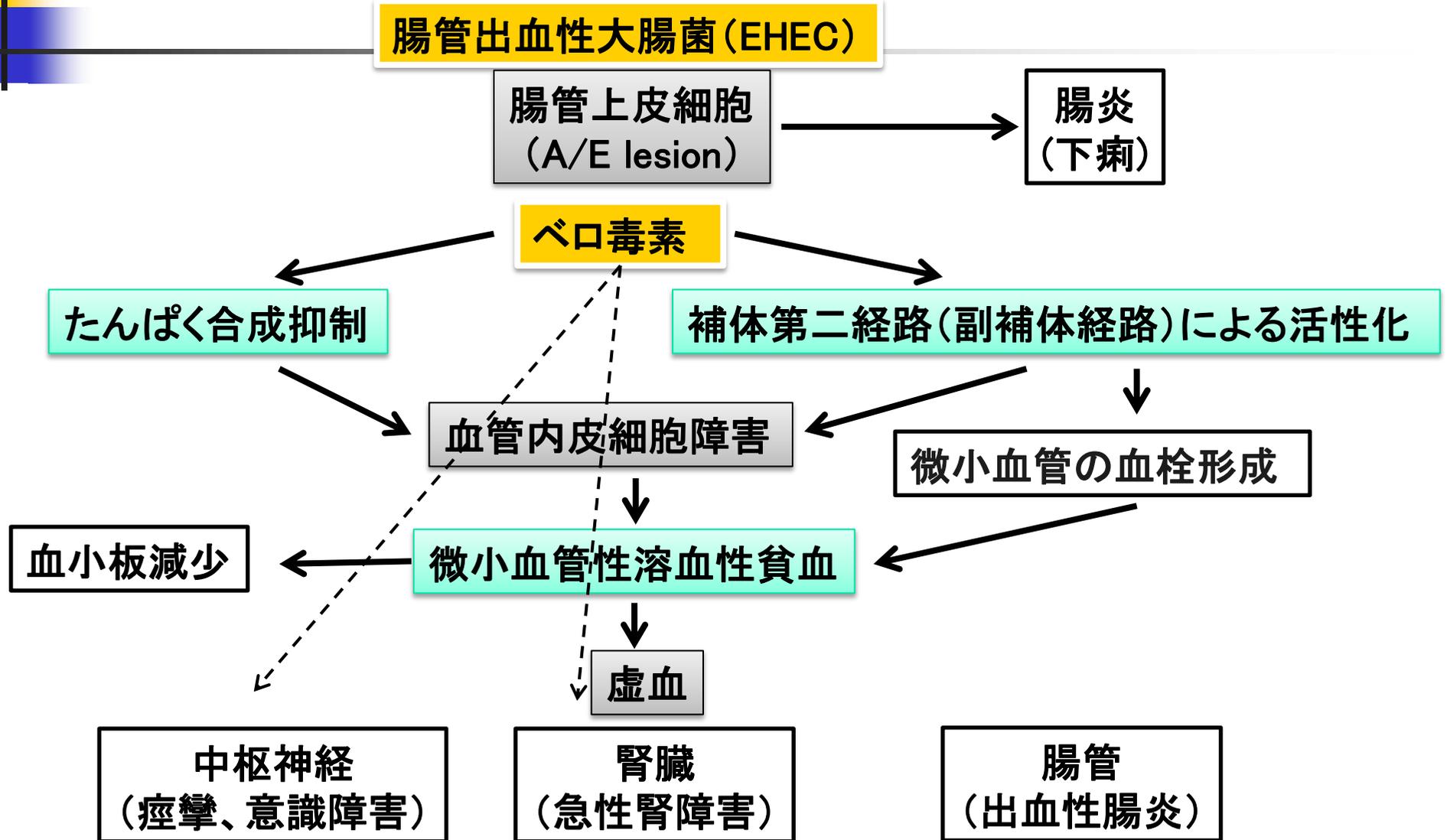
Pediatr Nephrol 2011; 26: 523-33

# ベロ毒素によるC3aを介した補体第2経路の活性化による 微小血管の血栓形成



Marina Morigi et al. J Immunol 2011;187:172-180

# HUSの病態

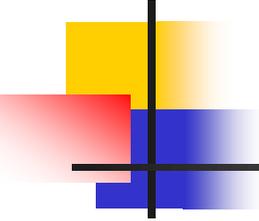




# 本日のお話の内容

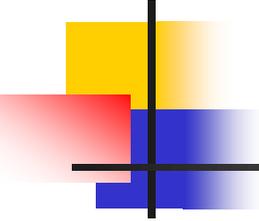
- 感染性胃腸炎とは？
- 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の便細菌培養の結果
- 真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？
  - 病原大腸菌とは？
  - 東栄病院小児科での2年間(2008年～2010年)の便細菌培養の結果
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の検査法
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の発症状況
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子
  - Vero毒素
  - LEE (locus of enterocyte effacement)
- **腸管出血性大腸菌(EHEC)、溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断と治療**

ワクチンUpdate



# 腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic E. coli, EHEC)

- **腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic E. coli, EHEC)**
  - **ベロ毒素 (VT) 産生性大腸菌 (Vero toxin-producing E. coli, VTEC)**
  - **志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin producing-E. coli, STEC)**
- **定義**
  - **「VT を産生する大腸菌」**
- **3類感染症**
  - **医師は直ちに保健所**に届出: 患者および無症状病原体保有者 (HUSを発症した例に限り血清から **O 抗原凝集抗体** または **抗ベロ毒素抗体?** を検出した場合)
  - **地方衛生研究所**はEHECの分離・同定, 血清型別, 毒素型 (産生性が確認されたVT型またはVT遺伝子型) 別等を行い, その結果を**感染症サーベイランスシステム (NESID)** に**報告**。
  - **保健所長**が食中毒と認めた場合は食品衛生法に基づき, **各都道府県等**は**食中毒の調査を行うとともに厚生労働省へ報告**。
  - **国立感染症研究所・細菌第一部**は必要に応じて地衛研から送付された菌株の血清型, 毒素型の確認を行うと同時に, 分子疫学解析を行い, 解析結果は各地衛研へ**還元**。



# EHEC感染症の治療

## ■ 抗菌薬

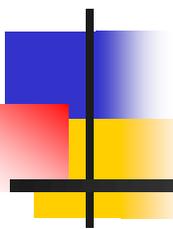
- EHEC感染に対する抗菌薬の使用とHUSの発症に関しては**一定の結論はない**。
  - 
  - 患者の家族等の**保菌者**に対しては、感染拡大予防を目的として**抗菌薬投与を考慮する**。

## ■ 止痢薬

- HUS発症の危険因子であるため、小児のEHEC感染患者に**投与しない**。

## ■ 院内感染対策

- EHECの入院患者には、感染に対する**通常の標準予防策**に加え、**便培養陰性が連続して2回確認されるまで**、**接触感染予防策**が推奨される。



# 溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断

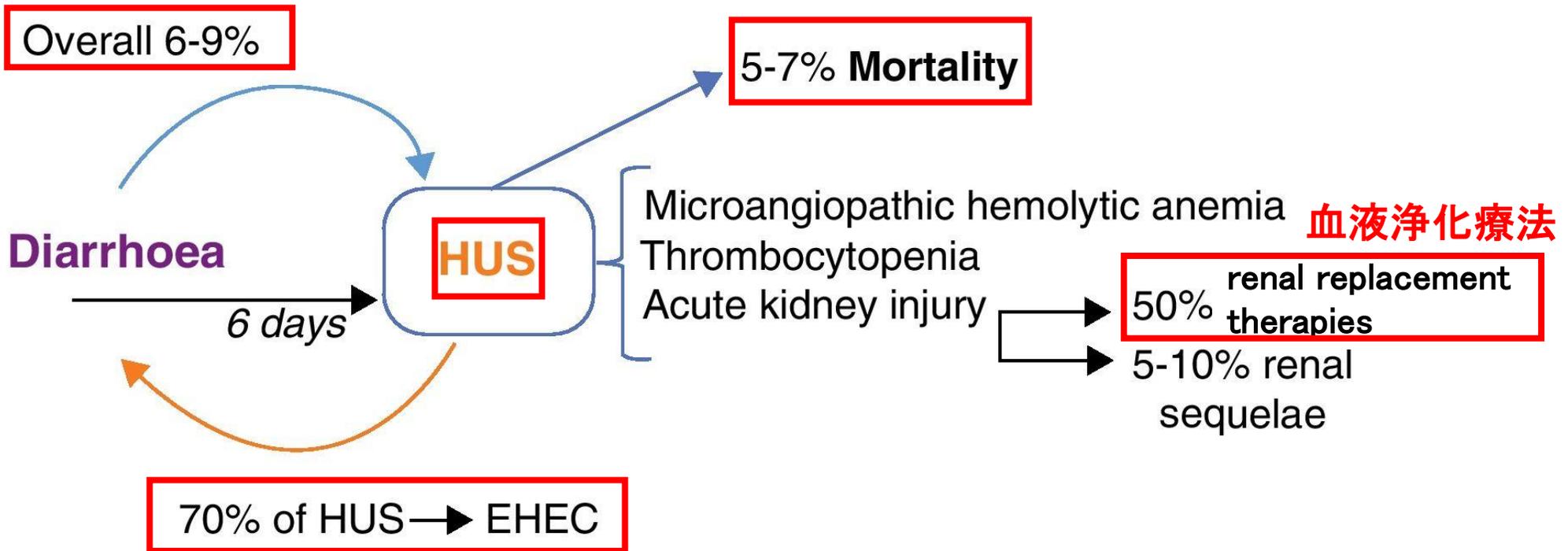
---

# 溶血性尿毒症症候群

## (hemolytic uremic syndrome: HUS) の診断

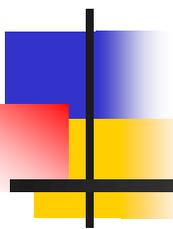
- ベロ毒素によって惹起される血栓性微小血管障害で、臨床的には以下の3主徴をもって診断。
- 3主徴
  - **溶血性貧血**(破碎状赤血球を伴う貧血でHb10g/dL未満)(LDHの著明な上昇, ハプトグロビン低下, ビリルビン上昇、クームス試験陰性)
  - **血小板減少**(血小板数15万/ $\mu$ L未満)
  - **急性腎傷害**(血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の1.5倍以上. 血清クレアチニン値は小児腎臓学会の基準を用いる)
- 随伴症状
  - 中枢神経:意識障害, 痙攣, 頭痛, 出血性梗塞等
  - 消化管:下痢, 血便, 腹痛, 重症では腸管穿孔, 腸狭窄, 直腸脱, 腸重積等
  - 心臓:心筋傷害による心不全
  - 脾臓:脾炎
  - DIC

# Enterohaemorrhagic E. coli infection and haemolytic-uraemic syndrome.



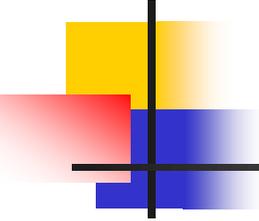
# 脳症の診断

- EHEC感染症は、HUS発症と相前後して急性脳症を合併することがある。高頻度に見られる症状は、**痙攣と意識障害**である。脳症を疑った(下記のProbable に該当した)段階で**頭部画像検査(CTまたはMRI)と脳波検査**を行う。
- 診断基準
  - Definite: EHEC感染症の経過中、下記のいずれかに該当する場合
    - 痙攣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)あり。
    - 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**。
  - Probable: EHEC感染症の経過中、痙攣または意識障害を生じた場合



# HUS の治療

---



# 降圧療法

---

- 循環血液量(血管内容量)を正しく評価し、**適正な輸液, 利尿薬, 降圧薬**等により、速やかに血圧の適正化を図る。
- 急性期高血圧に対する第一選択薬として、**カルシウム拮抗薬**を用いる。

# 抗凝固療法

## ■ DIC を合併する場合

- メシル酸ナファモスタット(フサン®), メシル酸ガベ キセート(FOY®), ヒトリコンビナントロンボモジュリン(リコモジュリン®), アンチトロンビンⅢ製剤(アンスロンビンP®)等を使用する。

## ■ 明らかなDICを合併していないHUS

- 血栓形成阻止を目的としたヘパリン, ジピリダモール, ウロキナーゼ等の抗血栓療法の有効性は明らかでないため, 基本的には勧められない。

# 輸液・輸血療法

## ■ 輸液管理

- **HUS発症前**: 急性腎傷害(乏・無尿)発症の予防効果と透析療法の回避につながるため、**等張性輸液製剤を積極的に投与**することは勧められる。
- **HUS発症後**: 乏・無尿期の過剰な輸液は高血圧, 肺水腫, 電解質異常をきたす危険があるため、**尿量+不感蒸泄量+便等による水分喪失量を1日の輸液量の基本**とする。

## ■ 輸血

- HUS患者に対して、**Hb6.0g/dL以下の貧血時に濃厚赤血球投与**を推奨する。

## ■ エリスロポエチンの投与

- **HUS発症早期**からのエリスロポエチンの投与は赤血球輸血を減らし得る。

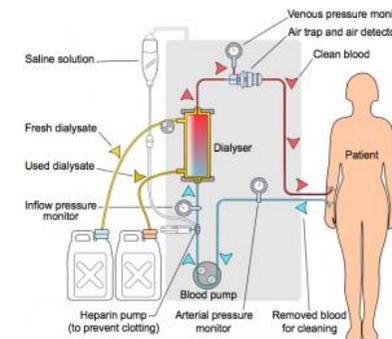
## ■ 血小板の投与

- HUS患者に対する血小板の投与は微小血栓の形成を促進させる可能性があるため、**原則として勧められない**。ただし、出血傾向(血便を除く)や大量出血時にはその限りではない。

# 急性腎傷害の評価

- 無尿・乏尿や透析の**危険因子**
  - 受診時に**脱水**を認める患者
  - HUS発症前の等張性輸液製剤(水分, Na)の**投与量が少ない**患者
  - 受診時に**低Na血症**(130 mEq/L以下)や**ALT上昇**(70IU/L以上)を呈する患者
  - EHEC O157: H7の感染患者
- 血清クレアチニン値が年齢・性別**基準値上限の2倍以上**に上昇した際には, 急性血液浄化療法が施行できる施設での診療を**考慮すること**を推奨する。

# 透析療法



## ■ 透析開始基準

- 内科的治療に反応しない乏尿(尿量0.5mL/kg/時未満が12時間以上持続する 状態)
- 尿毒症症状
- 高K血症(6.5mEq/L以上)や低Na血症(120mEq/L未 満)等の電解質異常
- 代謝性アシドーシス(pH7.20未満)
- 溢水, 肺水腫, 心 不全, 高血圧, 腎機能低下のためにこれ以上安全に水分(輸液, 輸血, 治療薬)を投与できない場合

## ■ 透析方法の選択

- 腹膜透析(PeritonealDialysis:PD)
- 間欠的血液透析(Intermittent Hemodialysis:IHD)
- 持続腎代替療法(ContinuousRenalReplacementTherapy:CRRT)
- 脳症を合併する急性腎傷害にはCRRT(CHDF)または24時間PDを選択する

## ■ 血漿交換療法

- HUSの急性腎傷害の増悪を阻止するうえで, 血漿交換療法の有効性は認められない。
- 血漿交換療法を行う場合は, 溢水状態の悪化予防のために血液透析療法を併用することが望ましい。

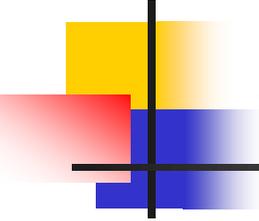
# 脳症の治療

## ■ 支持療法

- 脳症の治療の基本は、**支持療法**である。
- 脳浮腫と発作(痙攣)の治療を目的とした、全身管理と中枢神経症状の治療を行う。
- 全身管理により呼吸・循環を安定させ、必要に応じ透析療法等で体液異常を補正する。
- EHEC感染症に伴う脳症の支持療法として、発作(痙攣)に対する治療と頭蓋内圧降下療法を行う。

## ■ 特異的治療

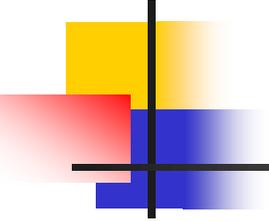
- 現時点では**確立した治療法がない**。
- **メチルプレドニゾンパルス療法**の有効性を示すエビデンスは確立されていないが、神経学的・生命学的予後が不良と推定される患者に対しては、安全性を確認のうえ、同療法の施行を**検討してもよい**。
- **血漿交換療法**の有効性を示すエビデンスは確立されていないが、脳症患者に対しては、安全性を確認のうえ、同療法の実施について**検討してもよい**。なお、同療法は十分な治療経験のある施設において実施すべきである。



# 参考サイト

---

- 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 検査・診断マニュアル  
<http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/EHEC.pdf>
- 下痢原性大腸菌の検査法  
<http://www.pref.chiba.lg.jp/eiken/eiseikenkyuu/saikin/documents/03eche-kensa-2014.pdf>
- 食品からの腸管出血性大腸菌 O26、O103、O111、O121、O145 及び O157 の検査法  
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000079018.pdf>
- 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン  
[http://www.jspn.jp/file/pdf/20140618\\_guideline.pdf](http://www.jspn.jp/file/pdf/20140618_guideline.pdf)
- 東栄病院 豆知識  
<http://www.touei.or.jp/medknowledge.htm>

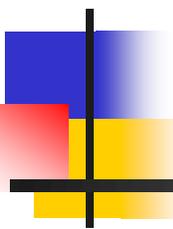


# 本日のお話の内容

---

- 感染性胃腸炎とは？
- 東栄病院小児科での6年間(2005年～2010年)の便細菌培養の結果
- 真の病原大腸菌とは？どのくらい存在するのか？
  - 病原大腸菌とは？
  - 東栄病院小児科での2年間(2008年～2010年)の便細菌培養の結果
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の検査法
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の発症状況
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子
  - Vero毒素
  - LEE (locus of enterocyte effacement)
- 腸管出血性大腸菌(EHEC)、溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断と治療

**ワクチンUpdate**



# 肺炎球菌ワクチン(PCV-7, 13)

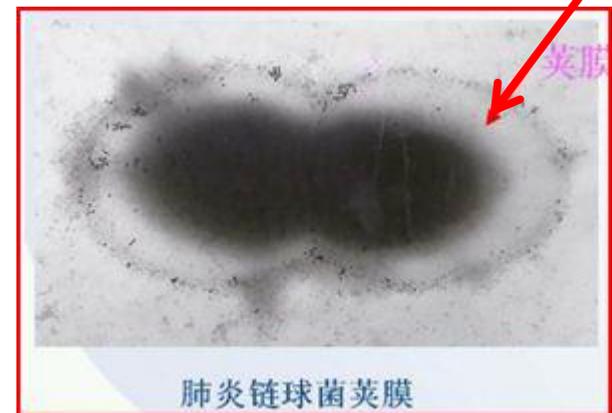
---

現在の状況

# 荚膜 Capsule

- 肺炎球菌の抗原をおおい、貪食細胞による貪食を抑制する病原因子。
- 肺炎球菌の**荚膜**には特異的な**荚膜多糖体抗原(荚膜型抗原)**が、**97種類**存在する。

荚膜



# 肺炎球菌ワクチン

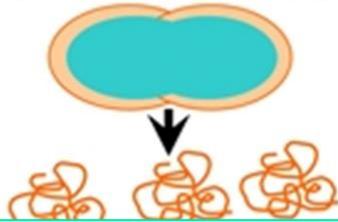
**PPSV23**  
2, 8, 9N, 10A,  
11A, 12F, 15B,  
17F, 20, 22F, 33F

**PCV7**  
4, 6B, 9V, 14,  
18C, 19F, 23F

**PCV13**  
1, 3, 5,  
7F, 19A  
6A

成人用23価ワクチン (PPV23)  
ニューモバックス(Pneumovax NP®)

23種の莢膜型・多糖体を精製



免疫学的記憶が残らない

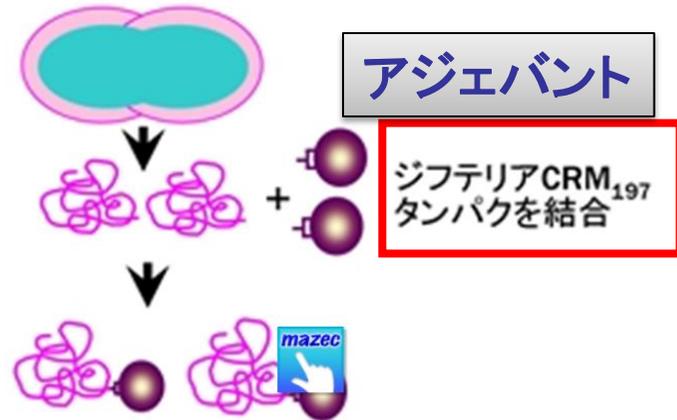


PPV23 (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14,  
15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F)

**PCV 13**

プレベナー(Prevenar®)

13 種の莢膜型・多糖体を精製



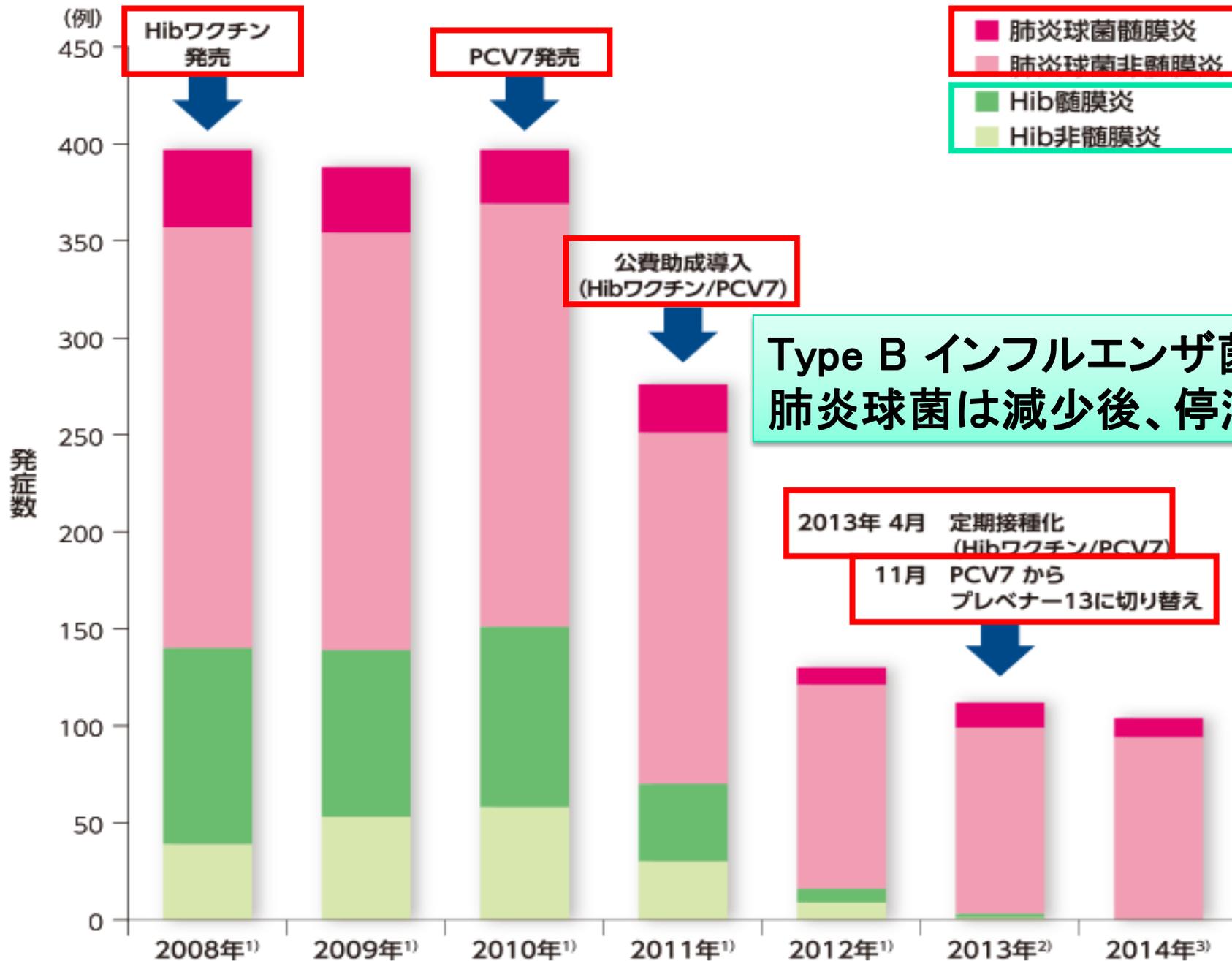
PCV 13

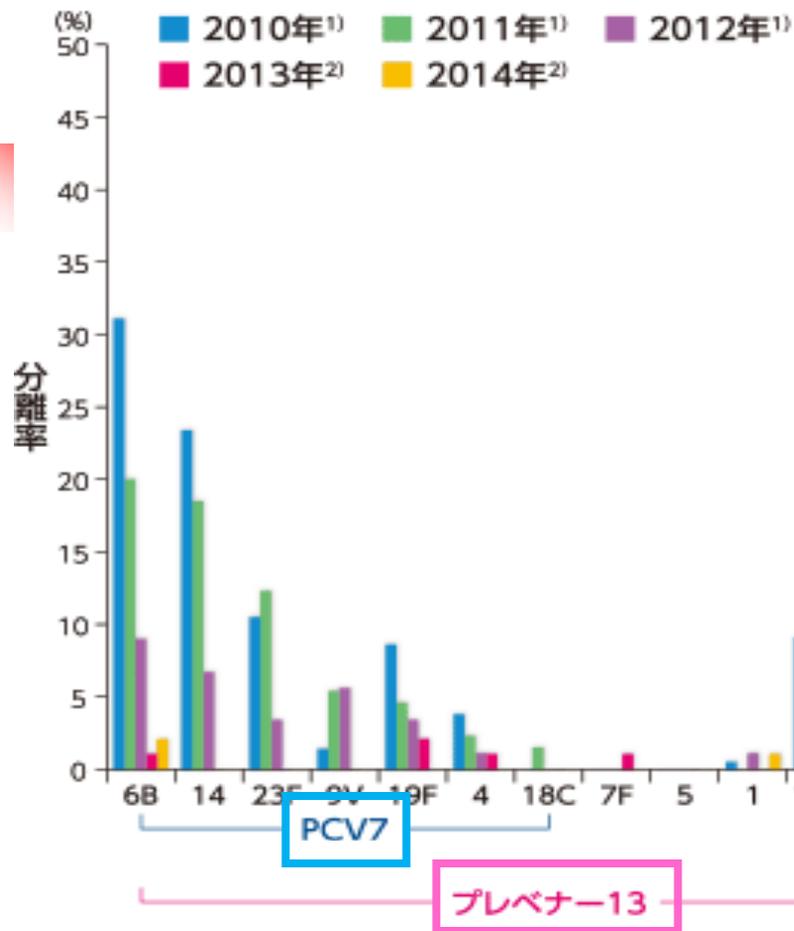
## 公費助成前後での小児期侵襲性細菌感染症の罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)

	2008～ 2010年	2011年	減少率*2 (%)	2012年	減少率*2 (%)	2013年	減少率*2 (%)
ヒブ髄膜炎	7.71	3.34	57	0.59	92	0.17	98
ヒブ非髄膜炎	5.15	3.00	42	0.91	82	0.10	98
肺炎球菌髄膜炎	2.81	2.09	26	0.76	73	1.10	61
肺炎球菌非髄膜炎	22.18	18.12	18	10.62	52	9.71	56
GBS*3 髄膜炎	1.29	1.25	3	1.52	-17	0.93	28
GBS*3 非髄膜炎	1.15	1.10	4	1.21	-5	2.33	-102

**Hibは減少、肺炎球菌は頭打ち**

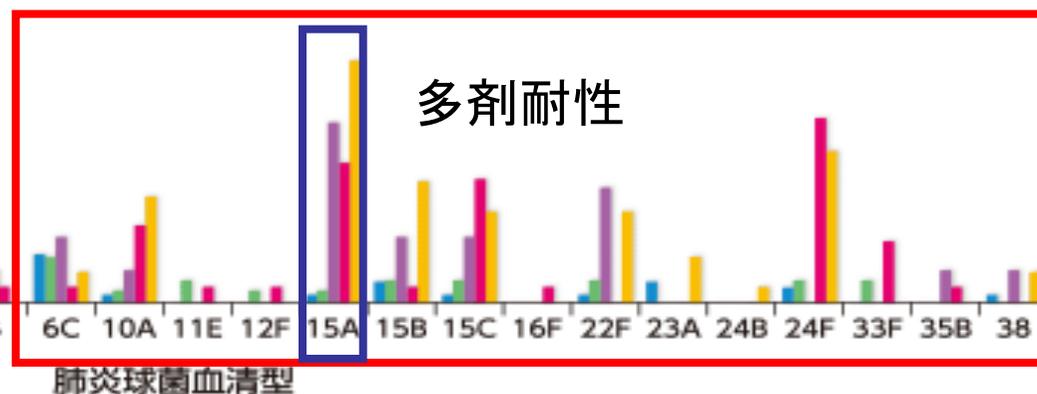
**理由はHibの保菌率は数%であり、病原性が他のインフルエンザ菌より明らかに高い**





ワクチンの血清型カバー率			
	PCV7		プレベナー13
2010年 (209例)	78.9%	↓	90.4%
2011年 (130例)	64.6%		85.4%
2012年 (89例)	29.2%		59.6%
2013年 (94例)	4.3%		53.2%
2014年 (96例)	2.1%		36.5%

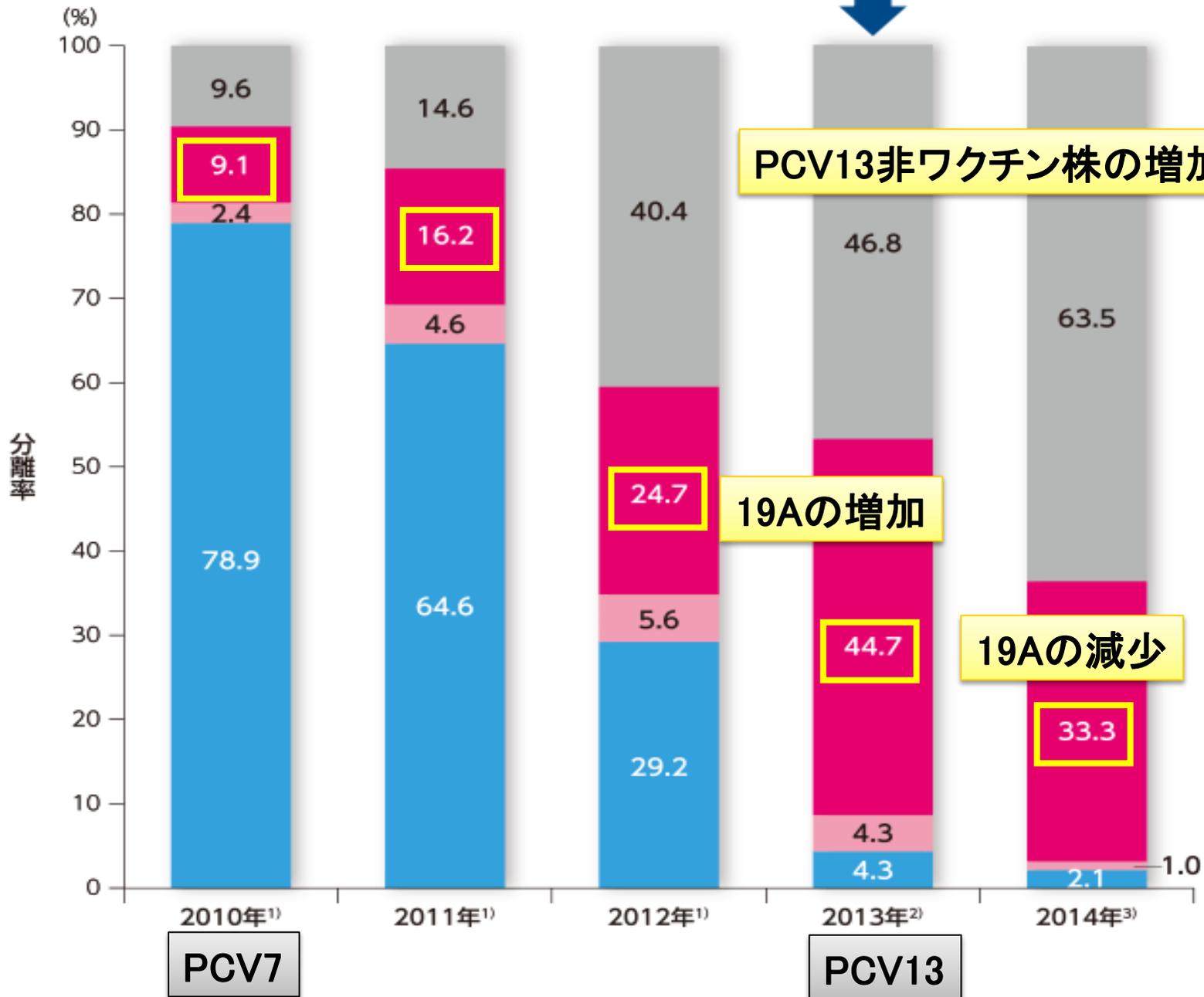
※2013年11月 プレベナー13定期接種化



ワクチンのカバー率が低下→非ワクチン株の増加

■ PCV7血清型 ■ 19A以外のプレベナー13追加血清型 ■ 19A ■ その他

2013年11月 プレベナー13定期接種化



PCV13非ワクチン株の増加

19Aの増加

19Aの減少

PCV7

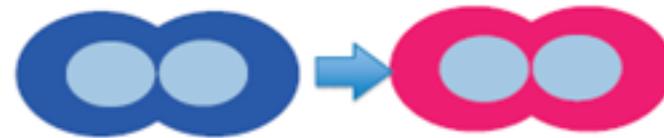
PCV13

Pfizer

## Vaccine pressure

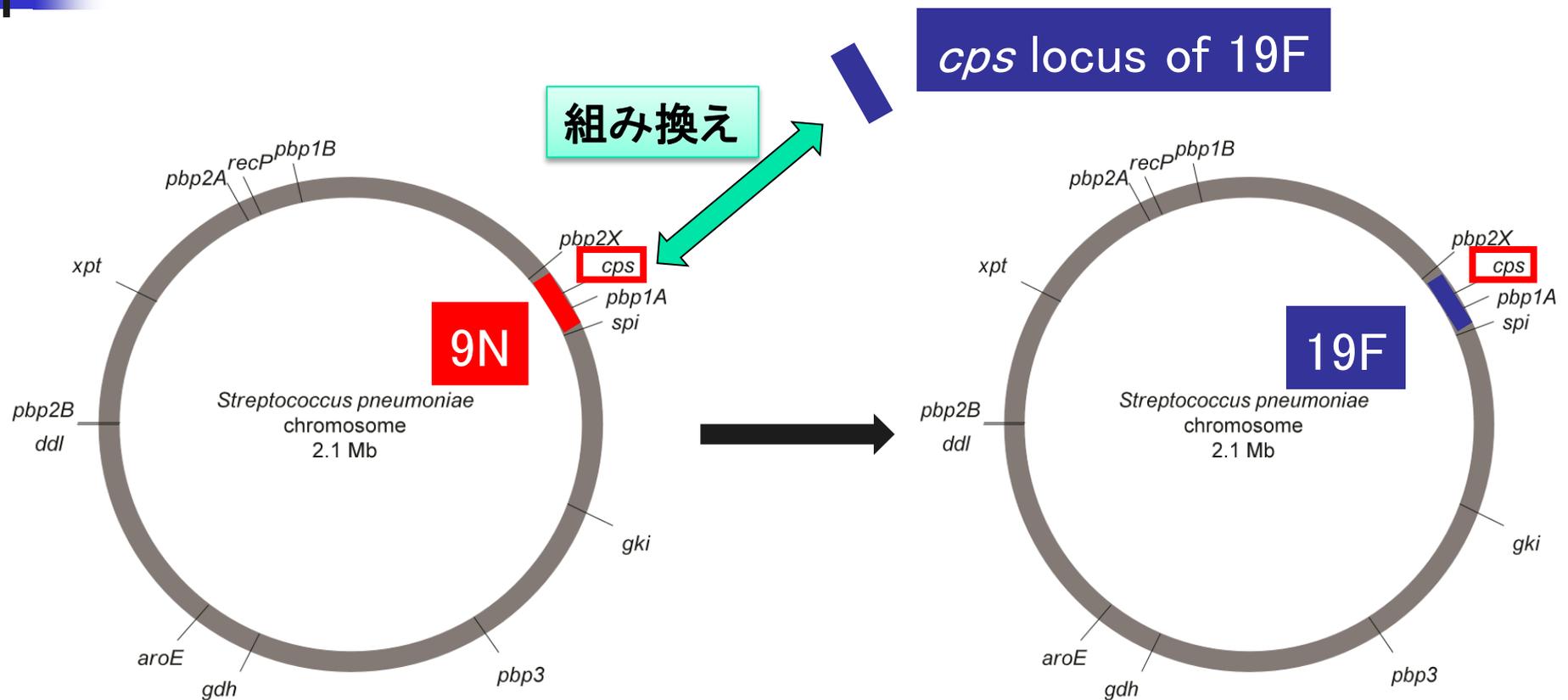
→ Serotype replacement (血清型置換)の機序

- 非ワクチンタイプの選択(免疫学的圧力)
- ワクチンタイプの莢膜型変化 Capsular switching  
(非ワクチンタイプの transformation による 莢膜遺伝子 capsule polysaccharide synthesis (*cps*) locus の recombination)



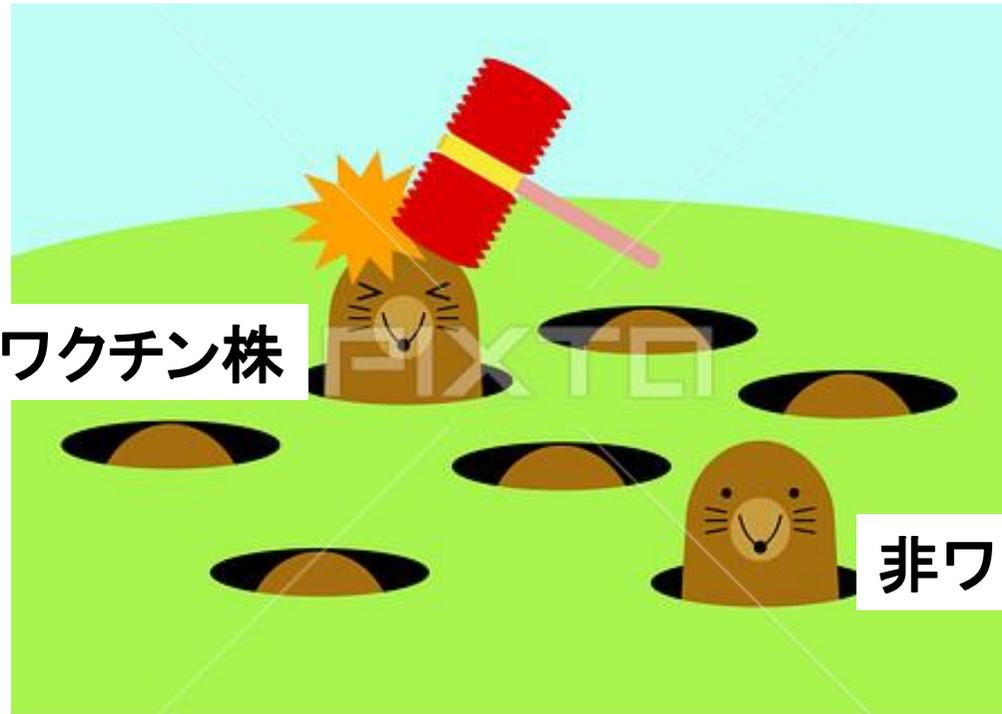
莢膜のみ変化

# Recombination (組み換え) of *cps* locus



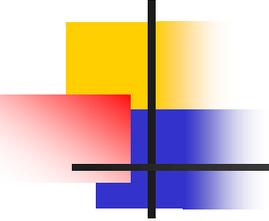
*cps*は19Fで、莢膜以外は9N

# モグラ たたき



pixta.jp - 4206533

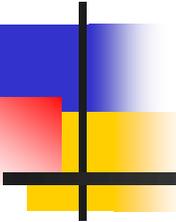
インフルエンザ菌のように型による大きな病原性の違いはない  
→ワクチン株は減少し、非ワクチン株の耐性菌が増加



# PCV-7, -13の効果のまとめ

---

- 健康保菌者
  - ワクチン株が減少し、一時的に保菌率は減少。
  - 非ワクチン株が増加し、保菌率は元にもどった。
- IPD
  - ワクチン株によるIPDは減少。
  - 非ワクチン株によるIPDが増加し、IPDの減少は頭打ち。
  - ワクチン株は、非ワクチン株の薬剤耐性より高かったため、薬剤耐性率は減少。  
(但し、一時的かも? : 非ワクチン株の耐性化率が上昇してきている)
- 肺炎
  - 肺炎による入院は減少。
  - この減少は、ワクチンというよりオラペネム、オゼックスによる。
- 中耳炎
  - 重症(鼓膜切開、チューブ留置)は減少



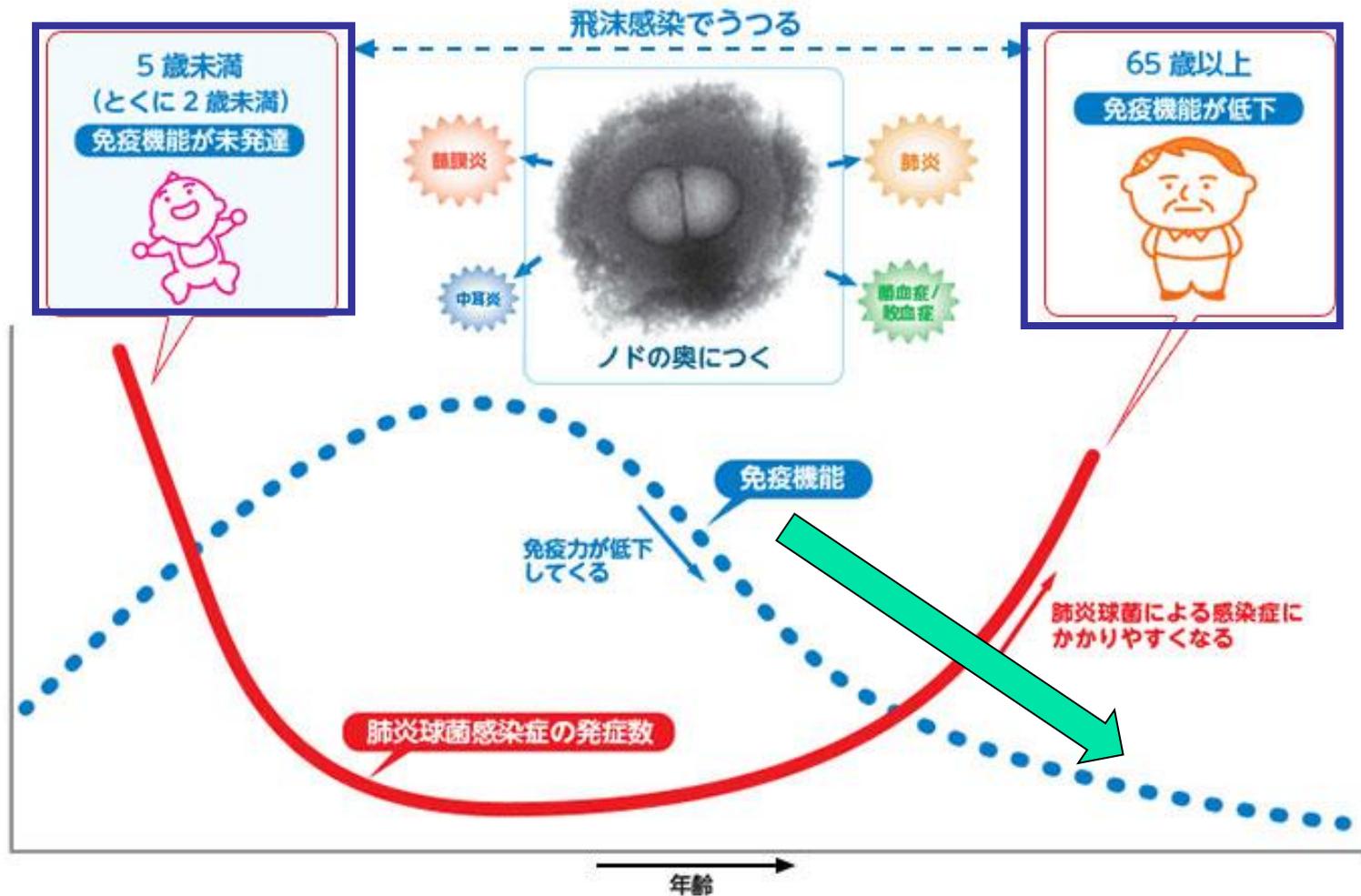
# 高齢者へのワクチン

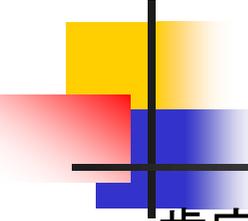
---

**23価肺炎球菌ワクチン**

**13価肺炎球菌ワクチン**

# 65歳以上での免疫力低下





# 23価肺炎球菌ワクチンの臨床効果

## ■ 肯定的

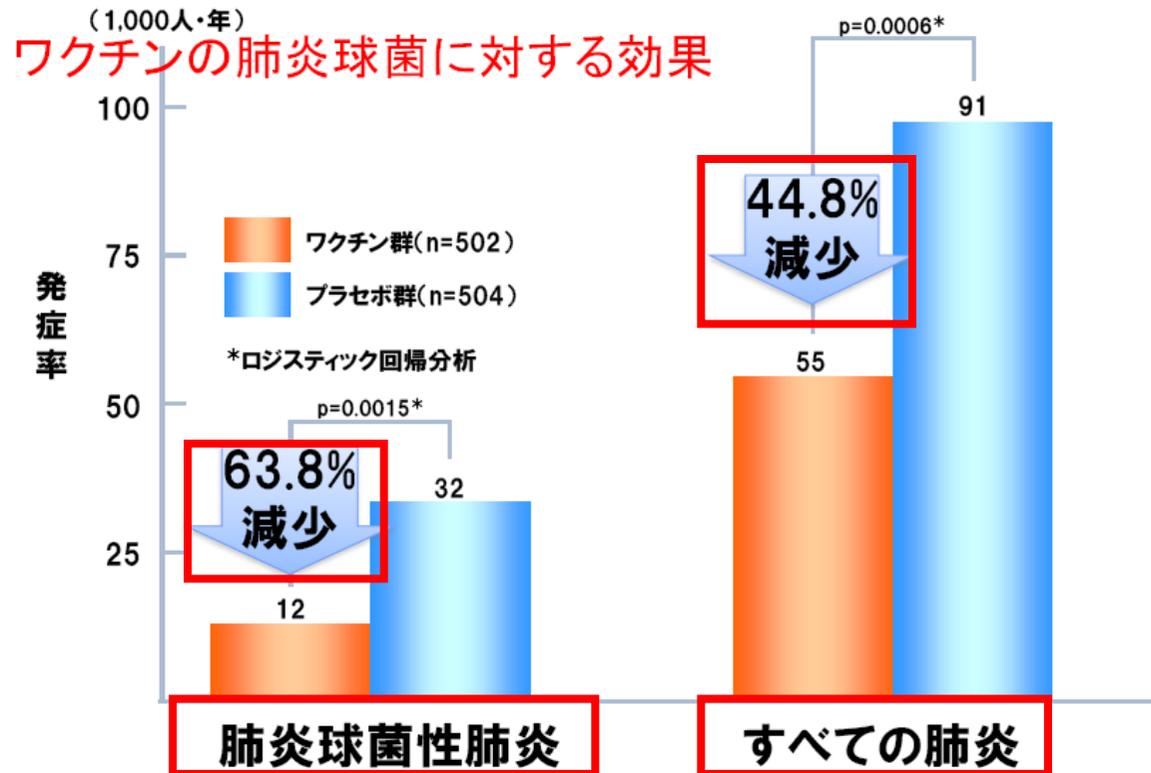
- Largest case-control study: 免疫不全のない高齢者においてワクチン血清型のIPDを予防する(Shapiro ED, et al. NEJM, 1991, Wkly Epidemiol Rec 83 : 373, 2008)
- 市中肺炎患者の重症度と死亡のリスクを軽減する。(Fisman DN, et al. CID,2006, Jhonstone J, et al. Arch Int Med,2007 )
- わが国において、高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果、医療費削減効果が明らかになった(Maruyama T et al. BMJ. 2010; 340: c1004, Kawakami K et al. Vaccine 2010 28:7063)

## ■ 否定的

- 成人における全ての肺炎に対する効果が5つの無作為比較試験で検討されたが、いずれの試験でも有意な肺炎リスクの低下はみられていない。(Jackson LA, et al. CID, 2008)

平成26年10月1日から、高齢者を対象に定期接種化

# 高齢者施設の入所者に対する23価肺炎球菌ワクチンの効果 ～わが国におけるエビデンス～



【試験デザイン】多施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験

【対象】国内高齢者施設に入所中の高齢者 1,006人 / 試験期間:2006年3月～2009年3月

【方法】23価肺炎球菌多糖体ワクチンまたはプラセボを接種後、肺炎球菌性肺炎の発症、すべての肺炎の発症、肺炎球菌性肺炎による死亡率などについて検討

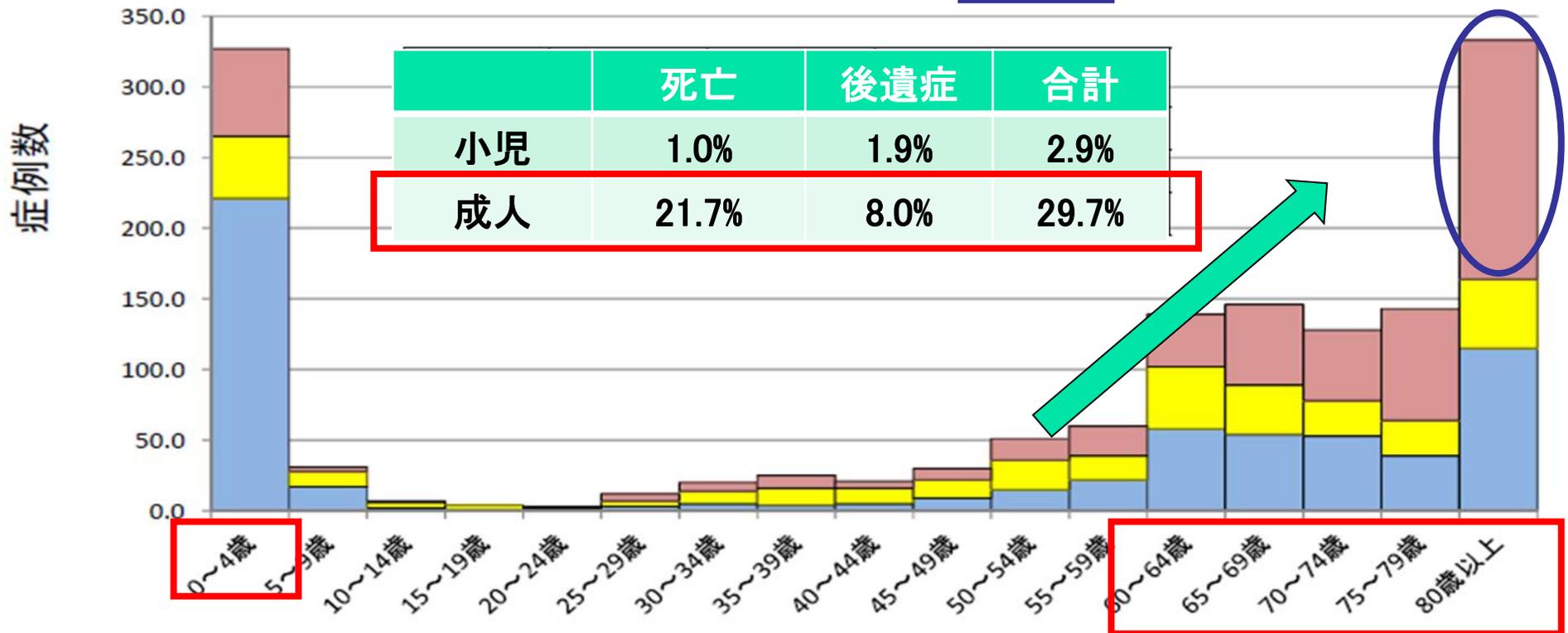
Maruyama T et al. *BMJ*. 2010; 340: c1004.

# IPD発生状況 (2013年4月～2014年3月)

病型別の症例数  
(年齢階級別)

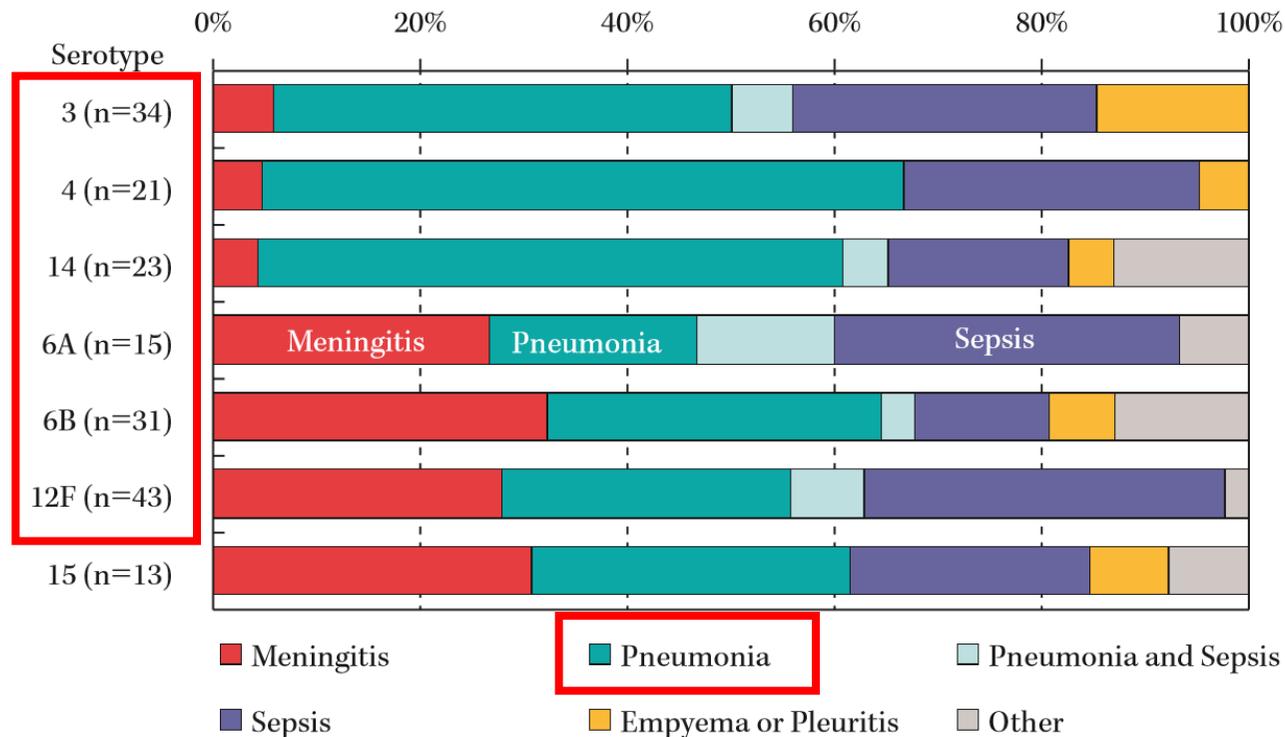
乳幼児と高齢者に多い

■ 菌血症 ■ 髄膜炎 ■ 肺炎

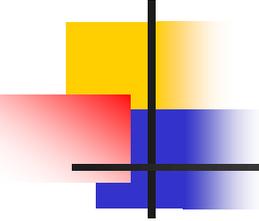


# 大人のIPDの肺炎球菌の血清型と疾患との関連

日本化学療法学会雑誌 2011; 59: 561-572



23価肺炎球菌ワクチンに含まれているが、免疫が十分でない。  
→ PCV-13の必要性。



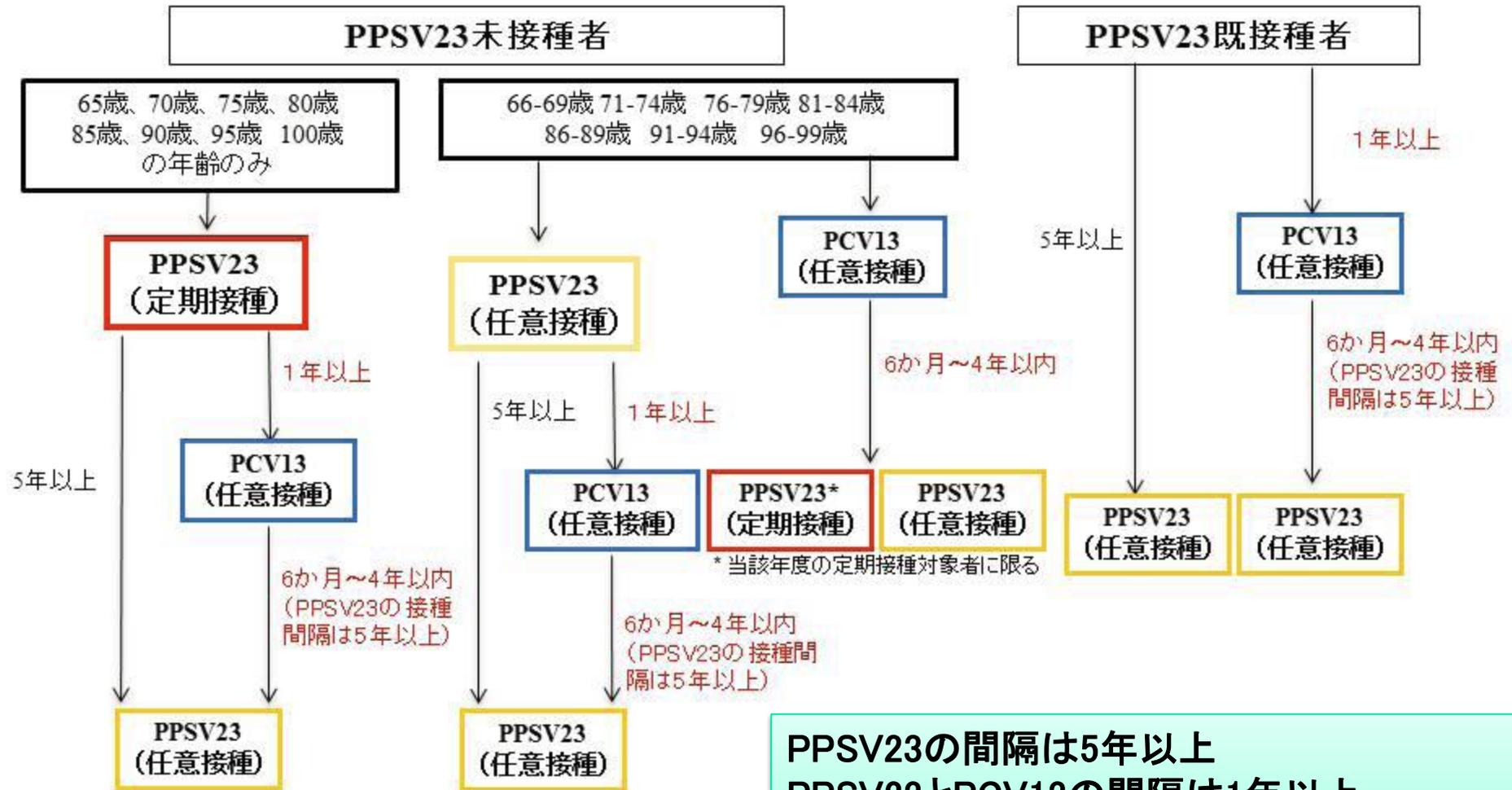
## プレベナー13®の各国における位置づけ

- CDCの予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)は、2012年に**免疫不全状態にある19歳以上の成人**に対して、PCV13とPPV23の両方の接種を推奨した。  
(MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61: 816-9.)
- ACIPは、2014年に、**65歳以上の高齢者**に対してPPV23とPCV13、両方のワクチンを接種することを推奨した。(MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014; 63: 822-5.)
- オランダで2008年から2013年にかけて行われた**CAPiTA trial**では、65歳以上の85000人の免疫正常な**65歳以上の成人**を対象にPCV13を接種し、ワクチン血清型において46%のEfficacyを認めたと報告されている。(Community acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA). Pneumonia 2014; 3:95)

# 成人における肺炎球菌ワクチン接種 (主要先進国における推奨)

国・機関	推奨対象	推奨ワクチン
アメリカ合衆国 ACIP(2012) ACIP(2014)	65歳以上の全ての者	PCV13 + PPV23
	慢性疾患を持つ者	PPV23
	免疫不全状態にある者	PCV13 + PPV23
イギリス JCVI(2013)	65歳以上の全ての者	PPV23
	慢性疾患を持つ成人	PPV23
	免疫不全状態にある者	PCV13 + PPV23
ドイツ STIKO(2013)	60歳以上の全ての者	PPV23
オーストラリア ATAGI(2013)	先住民以外の成人(65歳以上) 先住民である成人(50歳以上)	PPV23 PPV23
	慢性疾患を持つ者	PPV23
	免疫不全状態にある者	PCV13 + PPV23
カナダ NACI(2013)	65歳以上の全ての者	PPV23
	慢性疾患を持つ者	PPV23
	免疫不全状態にある者	PCV13 + PPV23

# 日本呼吸器学会、日本感染症学会 合同委員会



**PPSV23の間隔は5年以上**  
**PPSV23とPCV13の間隔は1年以上**  
**PCV13とPPSV23の間隔は6か月～4年**  
**PCV13の接種がPPSV23接種より早い方がよい**

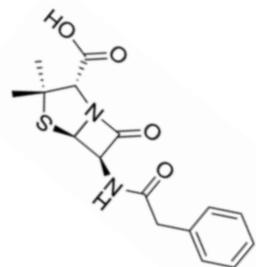
**注意**

- #1. 今回の考え方はPPSV23の定期接種措置と米国ACIPの推奨を参考に作成された。
- #2. 定期接種対象者が、定期接種によるPPSV23の接種を受けられるように接種スケジュールを調整する。
- #3. PPSV23未接種者に対して両ワクチンを接種する場合には、上記#2を勘案しつつ、PCV13→PPSV23の順番で連続接種することが考えられる。
- #4. PCV13とPPSV23の連続接種については海外のデータに基づいており、日本人を対象とした有効性、安全性の検討はなされていない。
- #5. 定期接種は平成26年10月～平成31年3月までの経過措置に準ずる。
- #6. 今回の考え方は3年以内に見直しをする。

# 肺炎球菌の生き残り戦略

抗菌薬の圧力

免疫学的(ワクチン)圧力



抗菌薬の適正使用

耐性化

血清型置換

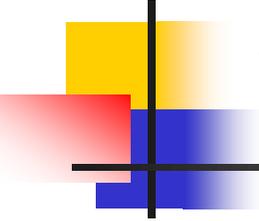
薬剤耐性の非ワクチン株が生き残る

# ヒトパピローマウイルスワクチン 子宮頸がん予防ワクチン

## 副反応

- 複合性局所疼痛症候群 (Complex regional pain syndrome: CRPS)
- 子宮頸がんワクチン関連神経免疫異常症候群 (HPV Vaccine Associated Neuropathic Syndrome: HANS)
- Severe somatoform (身体表現性障害) and dysautonomic (自律神経障害) syndromes after HPV vaccination (Immunol Res 2016)

- H25年6月14日:「積極的な接種勧奨の差し控え」: 定期接種の対象であることは変わらないが、積極的な接種勧奨を取り止めた。



# WHOからの日本への非難

---

- 2013年6月13日: WHOはHPV ワクチンに関する安全性について声明を発表した。
- 2013年7月5日: WHO は、「日本が報告する慢性疼痛の症例は、同様の徴候が他国で認められないことより、2013年時点ではHPVワクチンを原因として疑う根拠に乏しい。」とコメントし、日本の方針転換を疑問視した。
- 2014年3月: 日本の複合性局所疼痛症候群(CRPS)等の報告について言及し、2013年に検討したが因果関係は認められなかったとした。

## Global Advisory Committee on Vaccine safety

### Statement on Safety of HPV vaccines

17 December 2015

「乏しい証拠に基づいた政策決定」

of the proactive recommen-  
ogram, warrants additional comment. Review of clinical  
ed to a conclusion that symptoms were not related to  
to reach consensus to resume HPV vaccination. As a  
rable to HPV-related cancers that otherwise could be  
ly, policy decisions based on weak evidence, leading  
es, can result in real harm<sup>5</sup>.  
ortant in order to ensure that concerns related  
best possible evidence. The impact of  
ions is well e

2016年4月18日

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)接種推進に向けた関連学術団体の見解

**「積極的な接種勧奨の差し控え」を即刻解除することを要望。**

予防接種推進専門協議会  
委員長 岩田 敏

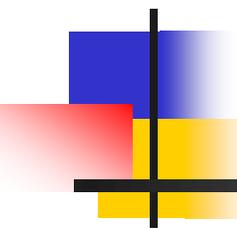


参加学術団体 (15 団体) :

(公社)日本小児科学会	(公社)日本小児保健協会
(公社)日本産科婦人科学会	(公社)日本小児科医会
(一社)日本保育保健協議会	(一社)日本感染症学会
(一社)日本呼吸器学会	(一社)日本渡航医学会
(一社)日本耳鼻咽喉科学会	(一社)日本プライマリ・ケア連合学会
(一社)日本環境感染学会	日本ワクチン学会
日本細菌学会	日本臨床ウイルス学会
	(順不同)

非参加学術団体 (2 団体) \* :

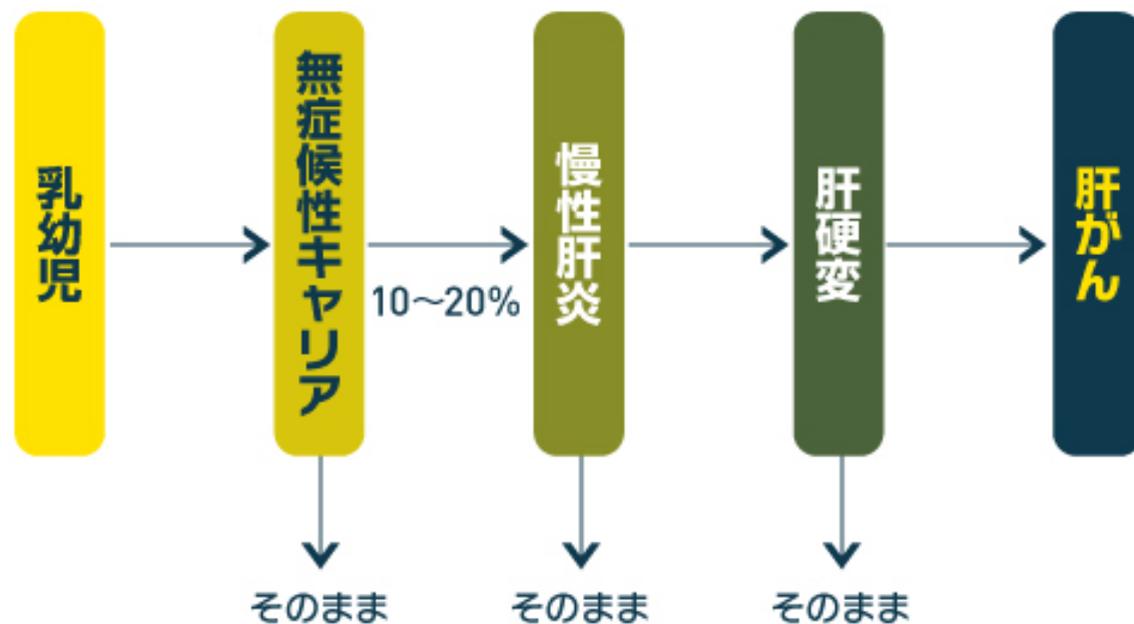
(公社)日本産婦人科医会\* (公社)日本婦人科腫瘍学会\*



# HBVワクチン

---

# 出産時または乳幼児期のHBV感染

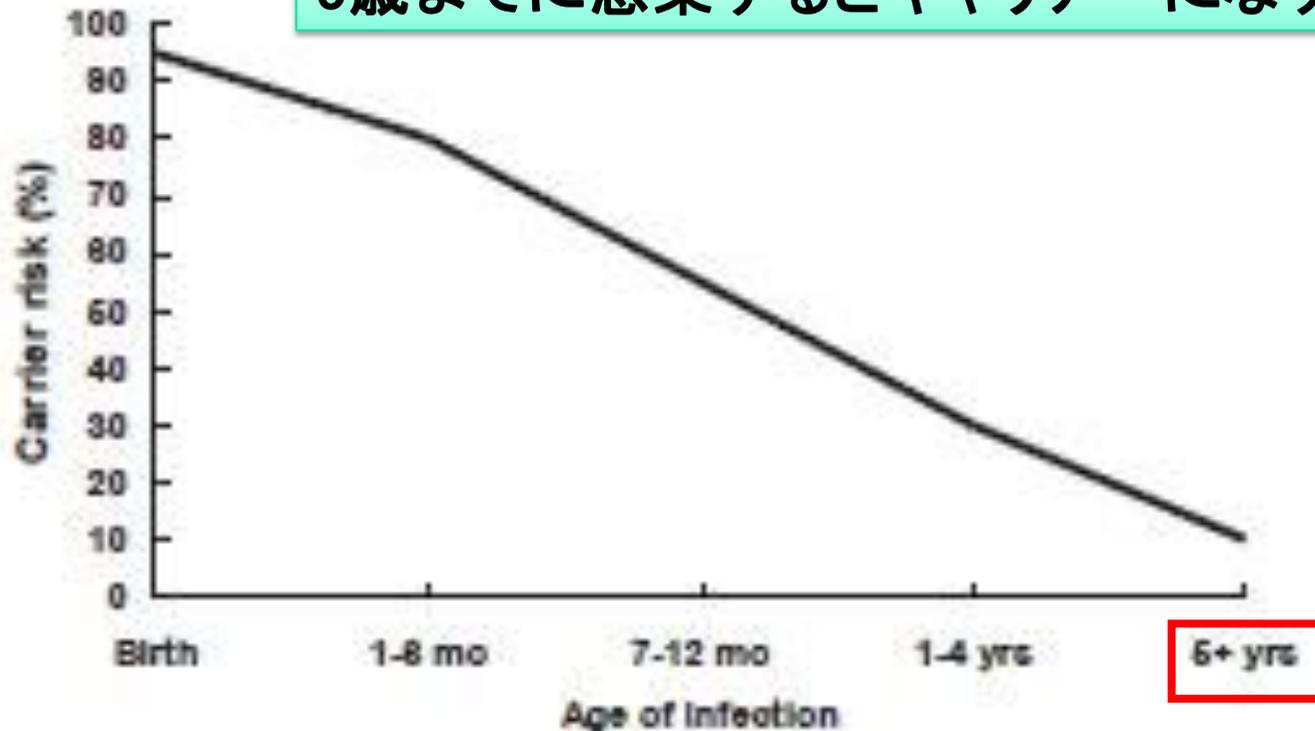


<http://www.kanen.ncgm.go.jp/kan-en/knowledge/>

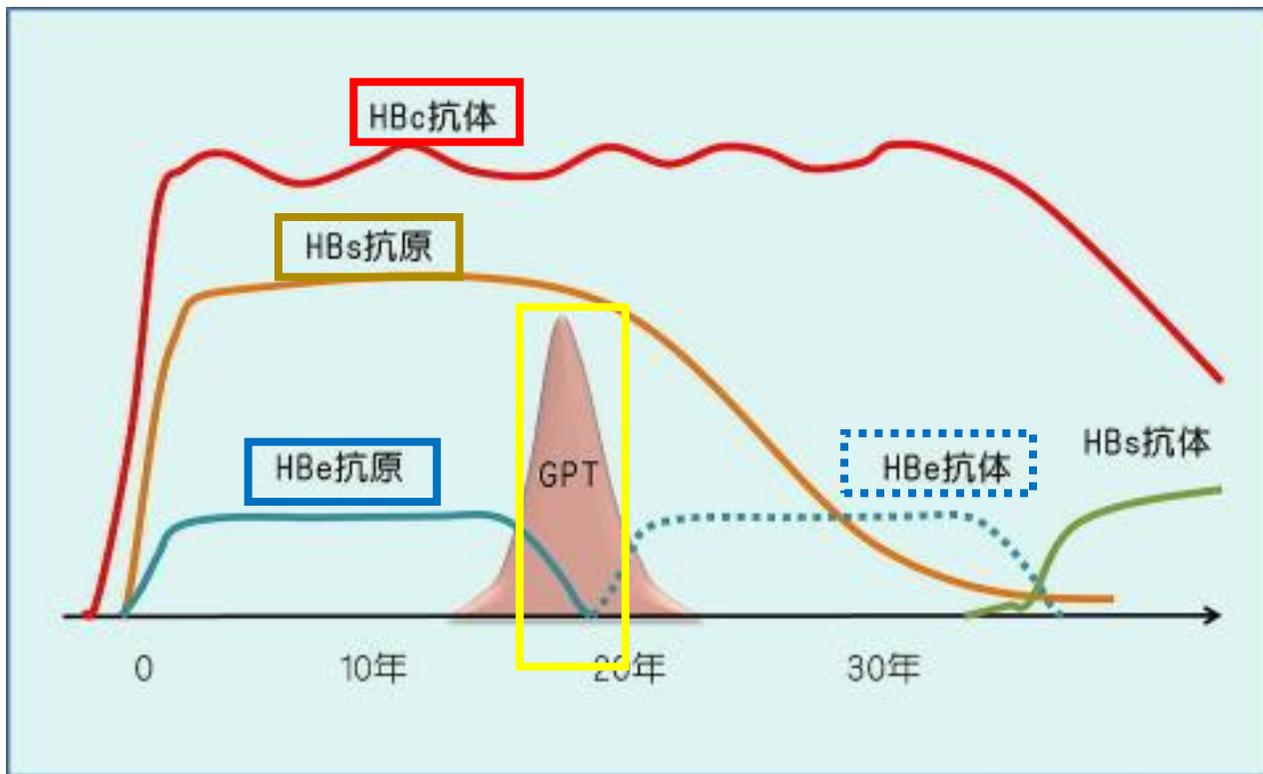
HBe抗原陽性のHBV持続感染者（HBVキャリア）の母親から生まれた子供では、HBVの母子感染予防措置を行わないで放置した場合、そのほぼ100%がHBVに感染し、このうちの85~90%が持続感染状態に陥る（キャリア化）。予防処置を行っても**約4%はキャリア化**。

# Risk of Chronic HBV Carriage by Age of Infection

5歳までに感染するとキャリアーになりやすい



# 持続感染の経過

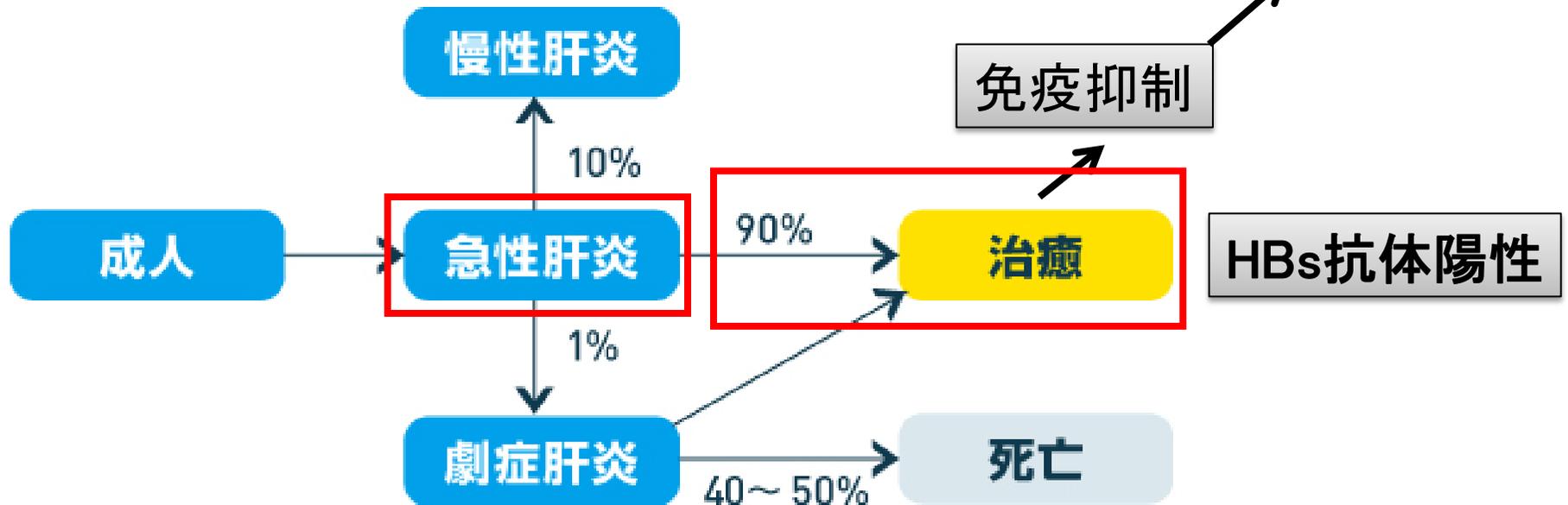


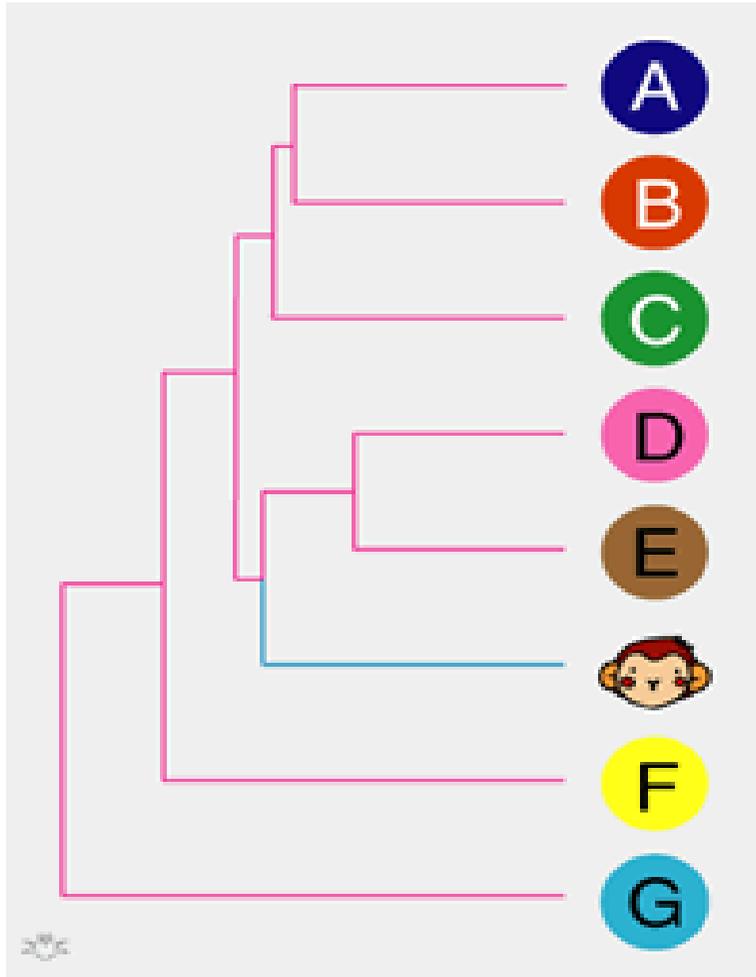
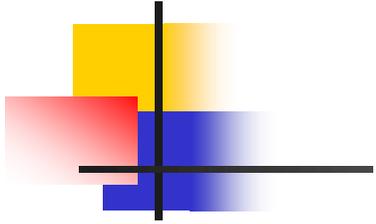
- 持続感染者の大部分はHBVを体内に保持しているけれども肝機能正常な**HBe抗原陽性**の無症候性HBVキャリアとなる。
- その後免疫能が発達するに従い、顕性又は不顕性の肝炎を発症する。そのうちの約90%は**セロコンバージョン**(**HBe抗原の陰性化**、**HBe抗体の陽性化**)を経て再び無症候性キャリアへと移行する。

# 成人の時のHBV感染

持続感染(キャリア化)は少ない

de novo B型肝炎





B型肝炎ウイルスには  
7個の遺伝子型

図1 7種類のヒトB型肝炎ウイルス  
遺伝子型とチンパンジーB型肝炎  
ウイルス遺伝子型の関係

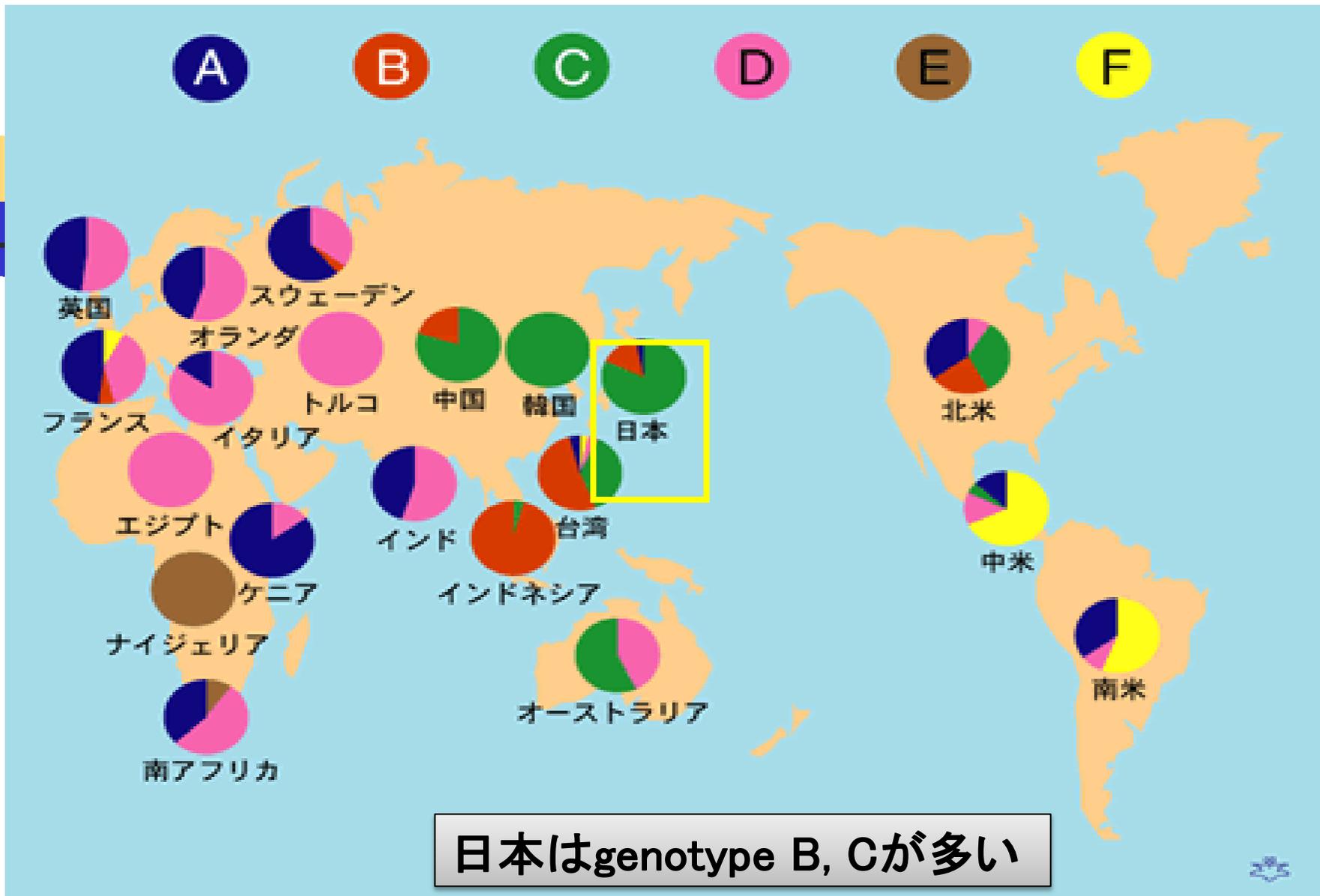
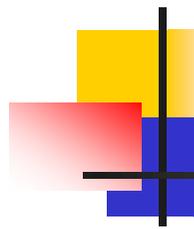


図2 B型肝炎ウイルス遺伝子型の世界分布

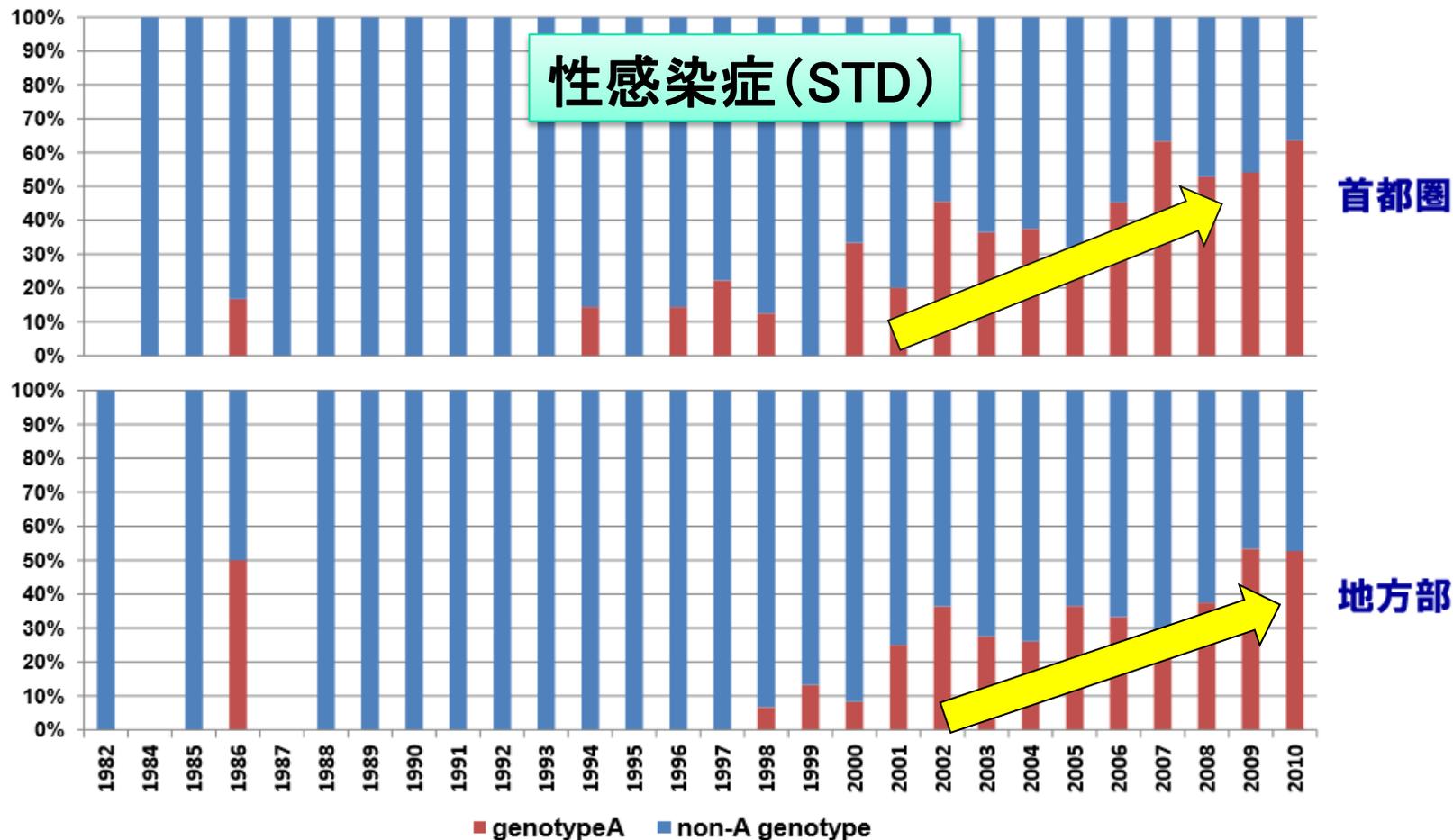


The

20~30代の若年層にピーク 増加

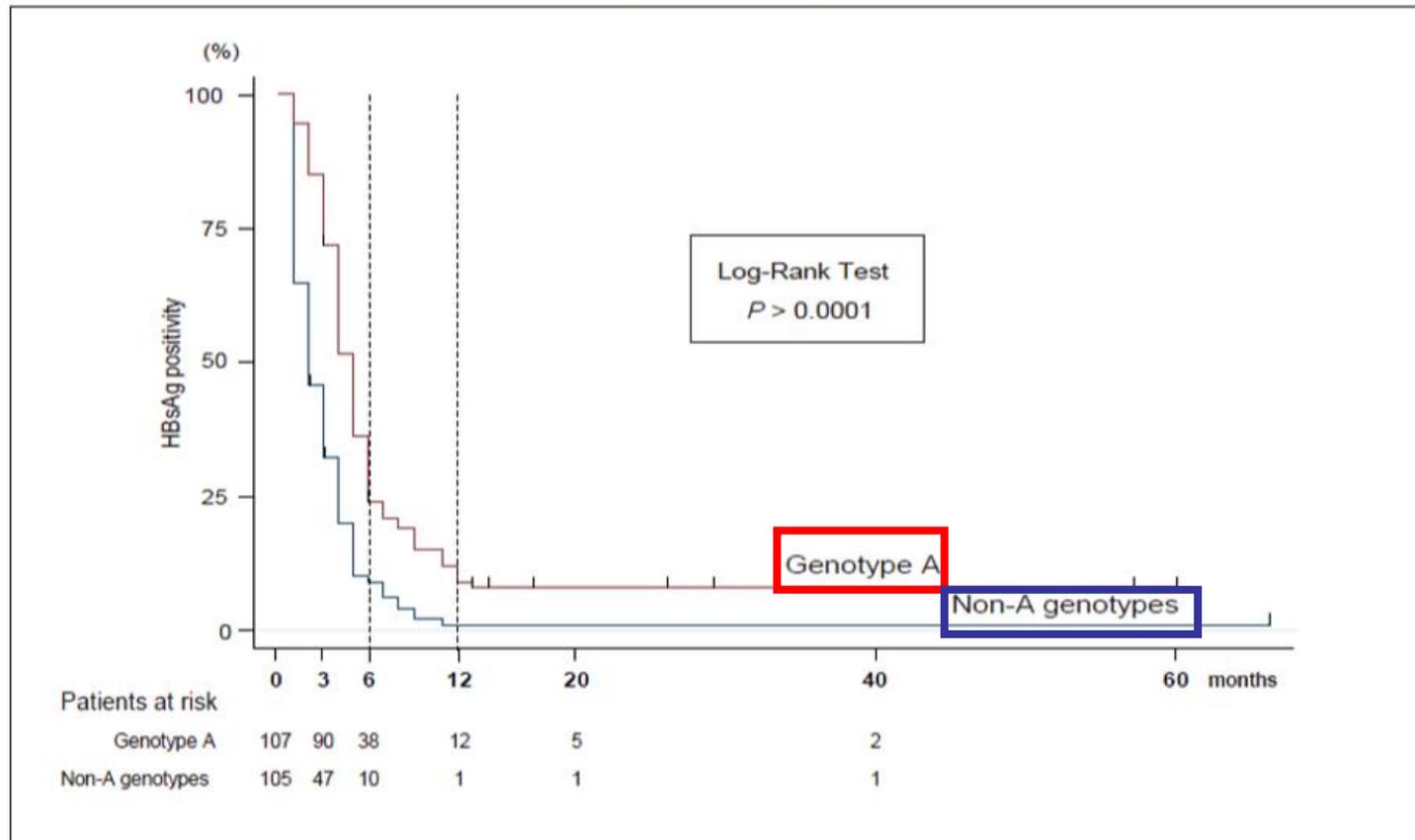
Health and Medicine

# B型急性肝炎におけるジェノタイプAの割合 首都圏と地方部での比較



Genotype B, C → Genotype A

# The cumulative rate of HBsAg disappearance rate by Kaplan-Meier method (n=212)



遺伝子型Aに感染した場合、成人でも約10%が、キャリアーとなる。

# HBV集団感染事例と体液による感染の可能性を示す主な報告

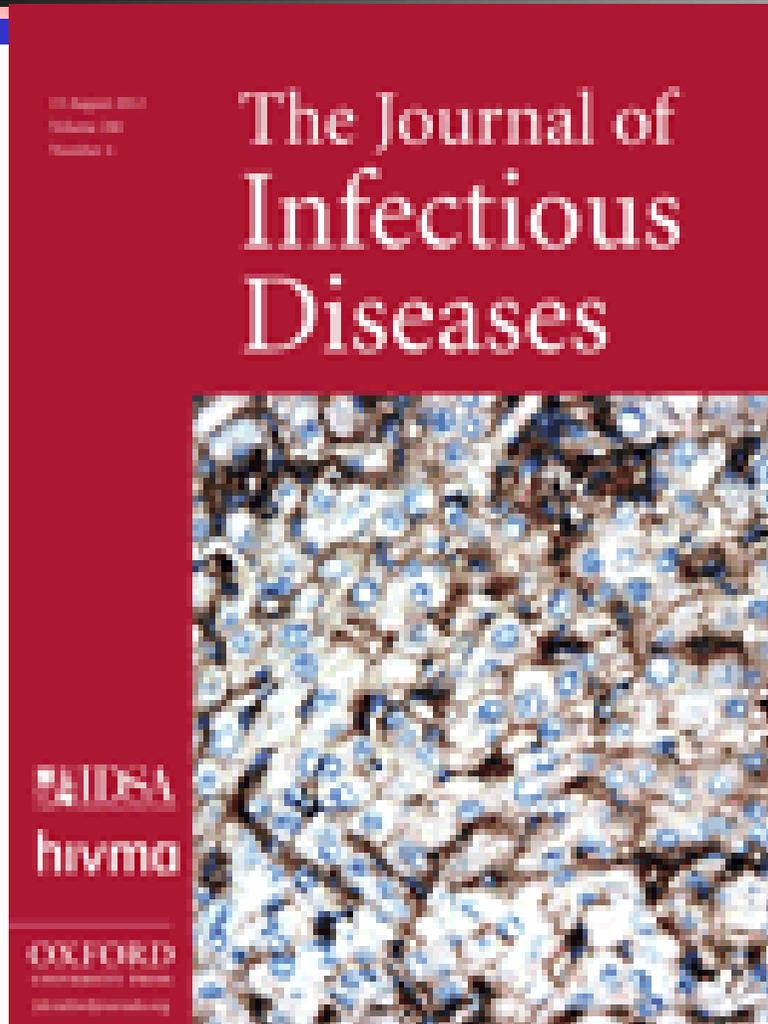
年	内容	推定経路	著者
1982	相撲部でB型急性肝炎の流行	皮膚(傷)と皮膚(傷)の接触	Kashiwagi S, et al. JAMA:248
1989	保育園(Day care center)での感染	不明	Shapiro CN, et al. Pediatr Infect Dis J:8
1989	HBVキャリア率の低い地域、保育園での流行	不明	Davis LG, et al. Lancet 22
1991	保育園での流行、感染源になりうるので、定期接種の必要性を強調	体液	Shapiro CN, et al. Pediatric Annals: 20
2000	大学フットボール選手は一般学生に比してHBV感染率が高い	皮膚(傷)と皮膚(傷)の接触	Tobe K, et al. Arch Intern Med: 160
2002	自宅で同胞間に感染	唾液	Marie-Cardine A, et al. JPGN: 34
2005	かみつきで感染、唾液と同一遺伝子配列を決定	唾液	Hui AY, et al. JMV: 33
2005	HBVキャリアの体液には高レベルHBV DNAがある	尿、唾液	Eijk AA, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol: 17
2006	HBキャリアの体液	尿、鼻汁、涙	Kidd-Liunggren K, et al. J Hosp Infect: 64

## 2002年：佐賀県・保育園集団感染：園児19名、職員6名

2010	Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection	唾液	Heiberg IL, et al. PIDJ:29
2010-2011	HBVキャリアの小児の体液(尿、唾液、汗、涙)のHBV DNAを検索	体液が感染源	小松陽樹ほか. 肝臓: 53 Supplなど
2011	キャリア涙をキメラマウスに経静脈投与して感染を証明	涙	Komatsu H, et al. JID: 206, 478

厚生省研究班「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」  
研究代表者 森島恒雄 H23年度

Tears From Children With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection Are Infectious  
Vehicles of HBV Transmission: Experimental Transmission of HBV by Tears, Using Mice  
With Chimeric Human Livers  
J Infect Dis 2012;206:478–85



- HBV DNA was detected in
  - 尿 (74%; 14/19)
  - 唾液 (87%; 33/38)
  - 涙 (100%; 11/11)
  - 汗 (100%; 9/ 9)
- 感染性ある。Tear specimens from a child were injected intravenously into 2 human hepatocyte-transplanted chimeric mice. One week after inoculation, both chimeric mice had serum positive for HBV DNA.

# 小児のHBs抗原陽性率

- 保育園入園時のHBs抗原陽性率:0.03%
- 小学校入学時のHBs抗原陽性率:0.01-0.06%

## 小児のHBc抗体

	岩手県	茨城県	血清銀行	多施設	名古屋
検査数	3,944	3,827	200	2,419	612
c抗体陽性 (%)	3 (0.08%)	18 (0.47%)	4 (2.0%)	26 (1.07%)	15 (2.45%)

第12回 予防接種基本方針部会

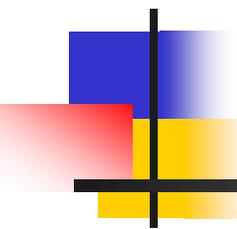
HBc抗体陽性率が高く、HBs抗原陽性率が低い  
→5歳以降の感染を示している  
→保育園での感染は非常に稀

# (新)平成28年10月からB型肝炎ワクチンが 定期接種化される見込み

対象者は2016年4月以降に生まれた0歳児

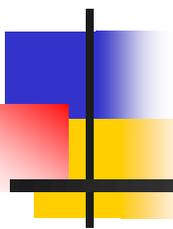
- B型肝炎ウイルスに感染し、**キャリア**(=ウイルスを体内に保有し続ける人)になると、慢性肝炎、最悪の場合は肝硬変や肝臓がんなどの命にかかわる病気を引き起こします。
- 3歳までにB型肝炎ウイルスに感染するとキャリアになりやすいため、1986年からお母さんがB型肝炎ウイルスのキャリアの子どもに対して公費によるB型肝炎ウイルス母子感染予防措置が行われ**母親からからの子どもへの感染(垂直感染)**は**顕著に減少**してきました。しかし、父子感染や感染経路不明の**水平感染**でB型肝炎ウイルスに感染する乳幼児がいるため、今回、**2016年4月以降に生まれた0歳児から全員に対するB型肝炎ウイルスワクチンが定期接種となりました。**(20-30年は有効)
- 近年、**性行為に伴ってジェノタイプAというキャリアしやすい遺伝子型のB型肝炎ウイルスが若い年齢層を中心に拡大**してきております。今回の対象者にならなかった子供さんは遅くとも**中学校**までにB型肝炎ウイルスワクチンの接種をお勧めします。

有料ですが、中学生でワクチン



MRワクチン

---



## 日本由来の麻疹「排除」とWHOが認定 輸入感染例による流行には引き続き注意を

---

世界保健機関(WHO)は2015年3月27日  
、日本が麻疹について、土着株が存在し  
ない「排除状態」にあると認定した。

# 麻疹ウイルス遺伝子型の推移

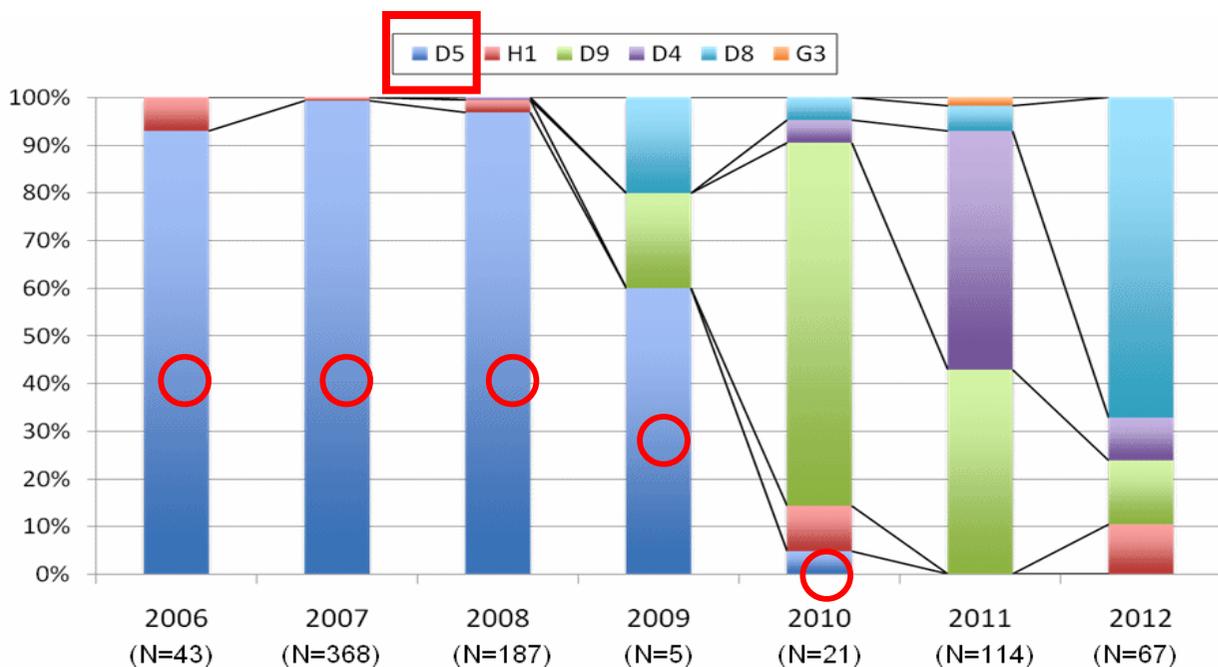


図1. 日本で検出された麻疹ウイルスの遺伝子型の推移

土着のウイルスはD5型

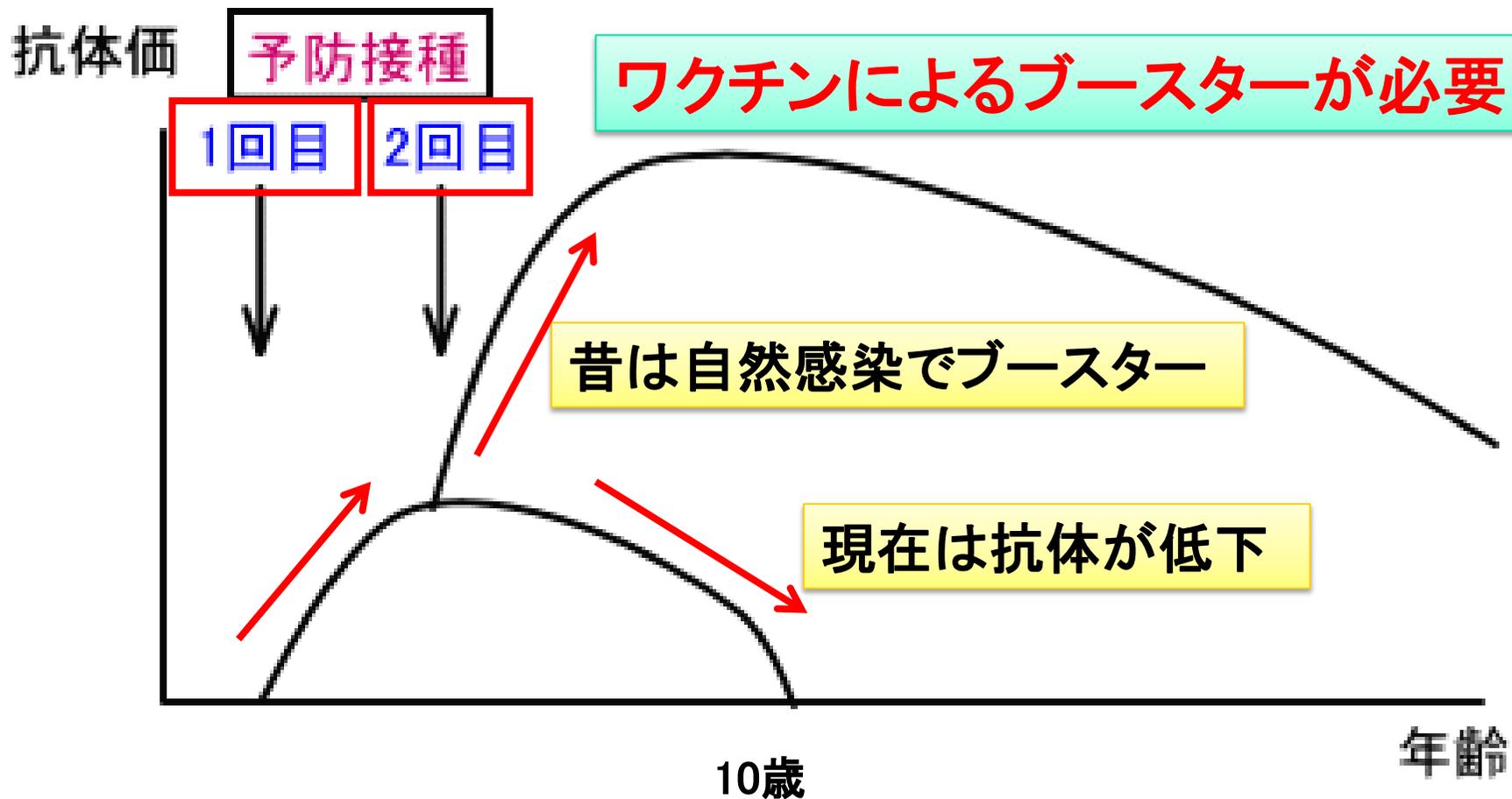
遺伝子型	検体採取月	報告都道府県	性別	年齢	発病日	発生の状況※	渡航歴がある場合の渡航先
B3	3	三重県	女	28	3月14日	散发	オーストラリア
D8	1	兵庫県	女	37	1月2日	散发	
D8	2	群馬県	女	33	2月12日	散发	カタール/イラク/サウジアラビア
D8	3	群馬県	女	30	3月5日	散发	
D8	5	東京都	男	0	5月6日	散发	インドネシア
D8	5	東京都	男	23	5月8日	散发	インドネシア/シンガポール
D8	6	兵庫県	男	28	6月4日	散发	インドネシア
D8	7	北海道	男	31	7月7日	散发	インドネシア
D8	7	千葉県	女	33	7月12日	散发	
D8	7	千葉県	男	0	7月23日	家族	
D8	7	静岡県	男	34	7月24日	散发	インドネシア
D8	8	千葉県	男	4	7月29日	散发	
D8	8	東京都	男	44	8月7日	散发	タイ
D8	8	千葉県	男	1	8月8日	家族	
D8	8	千葉県	女	28	8月10日	地域	
D8	8	神奈川県	男	1	8月10日	散发	インドネシア
D8	8	千葉県	男	0	8月11日	散发	
D8	8	千葉県	男	0	#NUM!	地域	
D8	8	千葉県	男	1	8月12日	地域	韓国
D8	8	千葉県	男	6	8月14日	地域	
D8	9	東京都	男	51	8月25日	散发	シンガポール
D8	9	東京都	男	46	9月6日	散发	
D8	9	神奈川県	男	20	9月7日	散发	
D8	8	東京都	女	38	#NUM!	散发	
H1	3	東京都	男	32	3月20日	散发	モンゴル
H1	5	茨城県	男	0	5月4日	散发	モンゴル
H1	8	福岡県	男	29	#NUM!	散发	ベトナム
H1	8	兵庫県	男	19	8月9日	家族	インドネシア
H1	8	和歌山県	女	23	8月9日	散发	
H1	8	大阪府	男	34	8月11日	地域	
H1	8	兵庫県	男	11	8月19日	家族	
H1	8	三重県	女	26	8月20日	家族	
H1	8	兵庫県	女	15	8月20日	家族	
H1	8	兵庫県	女	9	8月20日	家族	
H1	8	大阪府	女	33	8月21日	地域	
H1	8	大阪府	女	27	8月24日	地域	
H1	9	東京都	女	28	8月27日	散发	
H1	8	東京都	女	27	#NUM!	散发	
NotTyped	3	福岡県	男	5	3月21日	散发	

今回流行の株はH1株

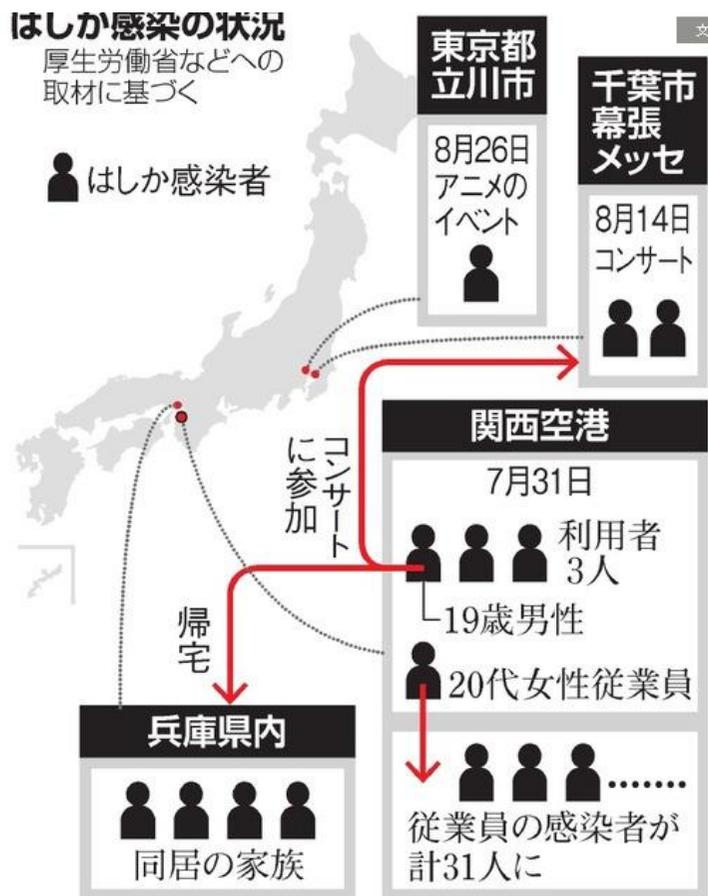
IASR

Infectious Agents Surveillance and Report

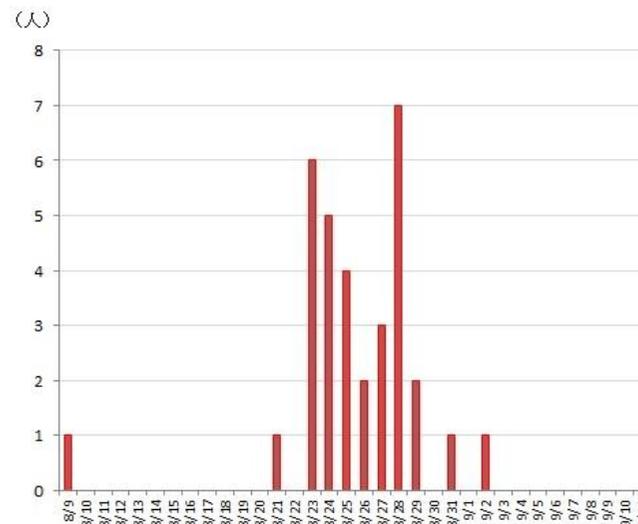
# 生ワクチン



# 関空での麻疹集団発症



2016年9月3日 朝日新聞

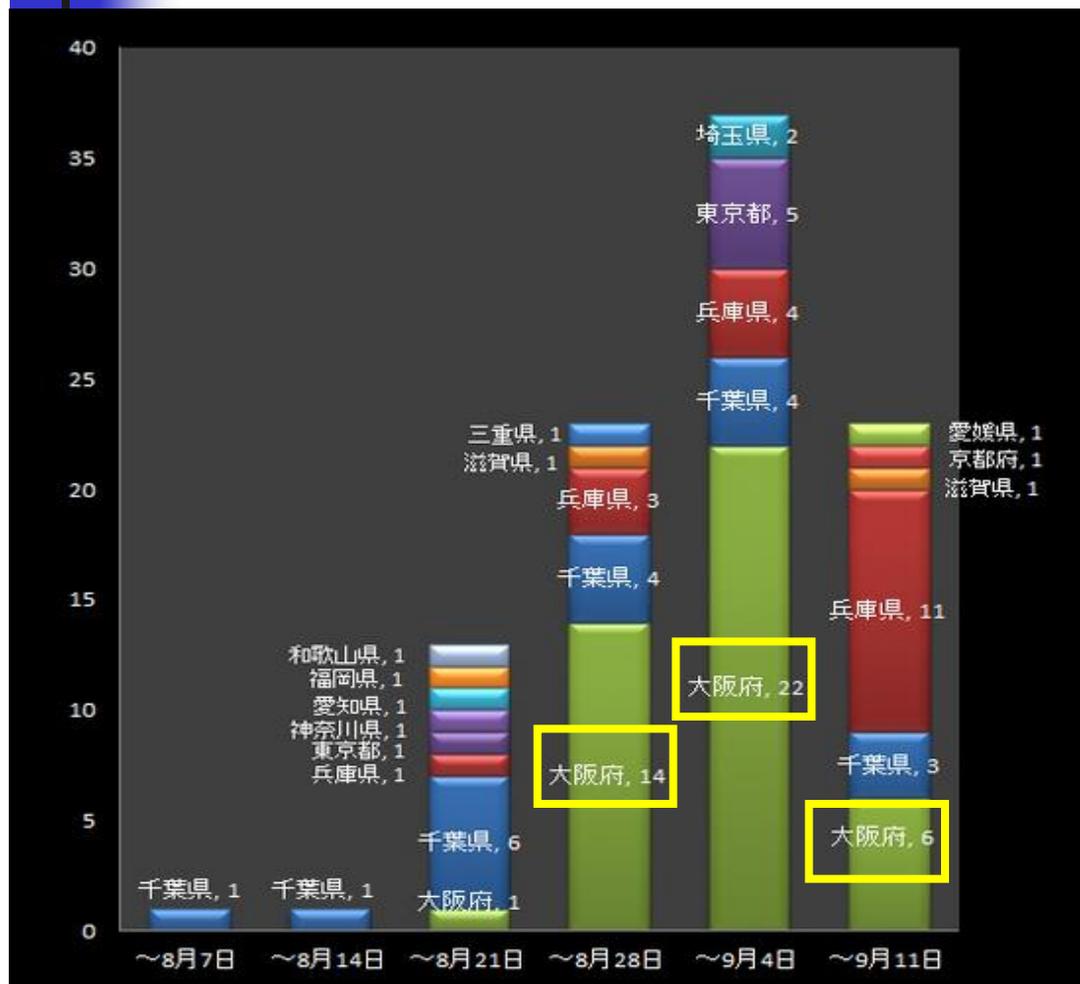


関西国際空港で発生した集団感染例  
2016年9月13日

9月6日が最後の患者発症  
(関空従業員33名)  
9月29日に終息宣言

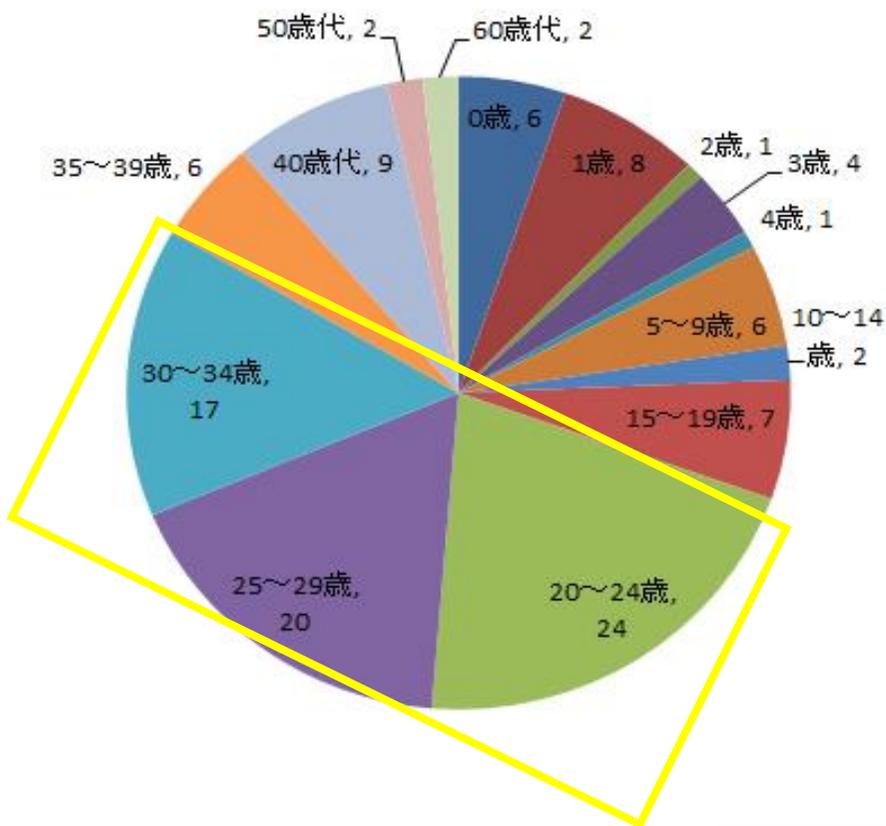
# 「2016年麻疹患者情報」を公表：麻疹患者115例

## 2016/9/23 国立感染研



- 大阪が多い
- 感染場所：13%が海外で感染し持ち帰った。

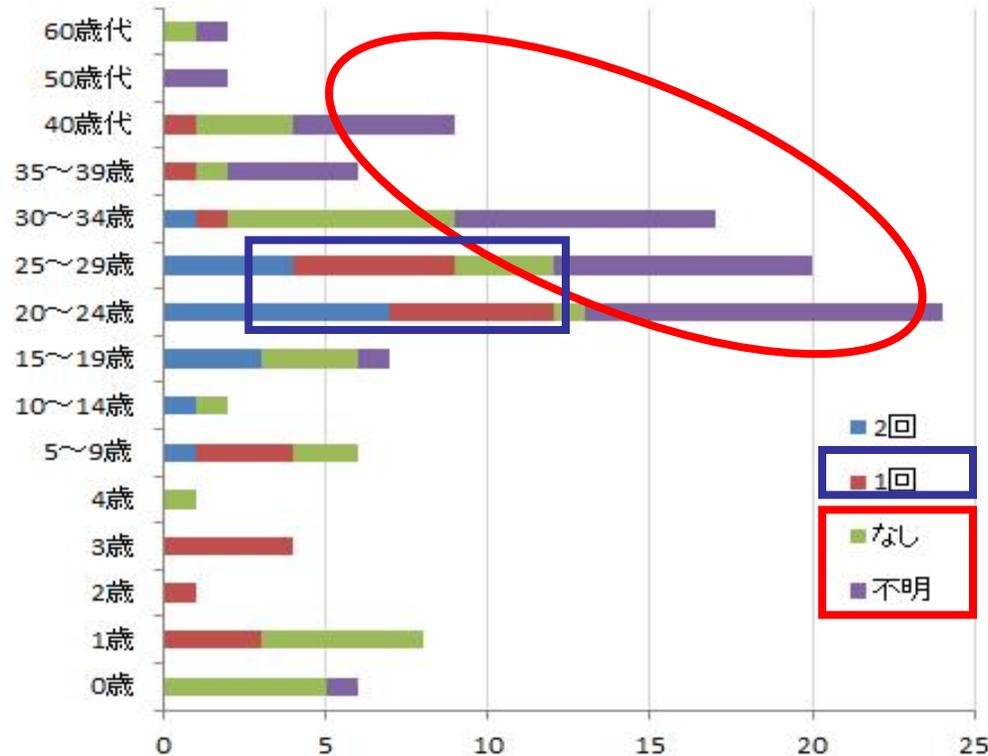
# 年齢層別に見た麻疹患者数



日経メディカル

20歳代から30歳代前半の患者が過半数

# 年齢層別に見た麻疹患者のワクチン接種状況



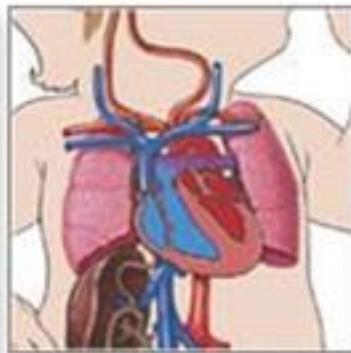
全体ではワクチン接種歴が「不明」か「なし」が合わせて64%と高率。  
年齢別では、20歳代から30歳代前半が目立つ。  
20歳代ではワクチン接種1回の人も多くなっているが、ワクチン接種1回では十分な免疫を保てなくなる年齢層である。

# 風疹(3日ばしか)は恐ろしくないが、 先天性風疹症候群(CRS)は恐ろしい

- 風疹ウイルスの経胎盤感染によって起こる先天異常である。
- 風疹感染妊娠月齢とCRS発生頻度: 妊娠1ヶ月: 50%以上; 妊娠2ヶ月: 35%; 妊娠3ヶ月: 18%(妊娠5ヶ月まではCRSを発症しうる。)
- HI抗体価: 1:16以下(1:32以上が必要はワクチン接種が必要(家族も接種が必要))



小頭症  
難聴



動脈管開存症



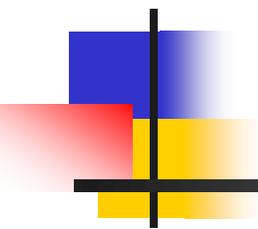
白内障

# 出産を予定している女性とパートナーは MRワクチン(麻疹+風疹)

夫婦と一緒に



妊娠、出産を予定している女性はパートナーと一緒に血液検査を受け、風疹(ふうしん)の抗体の有無を調べて抗体がなかった場合は予防接種するようにしましょう。



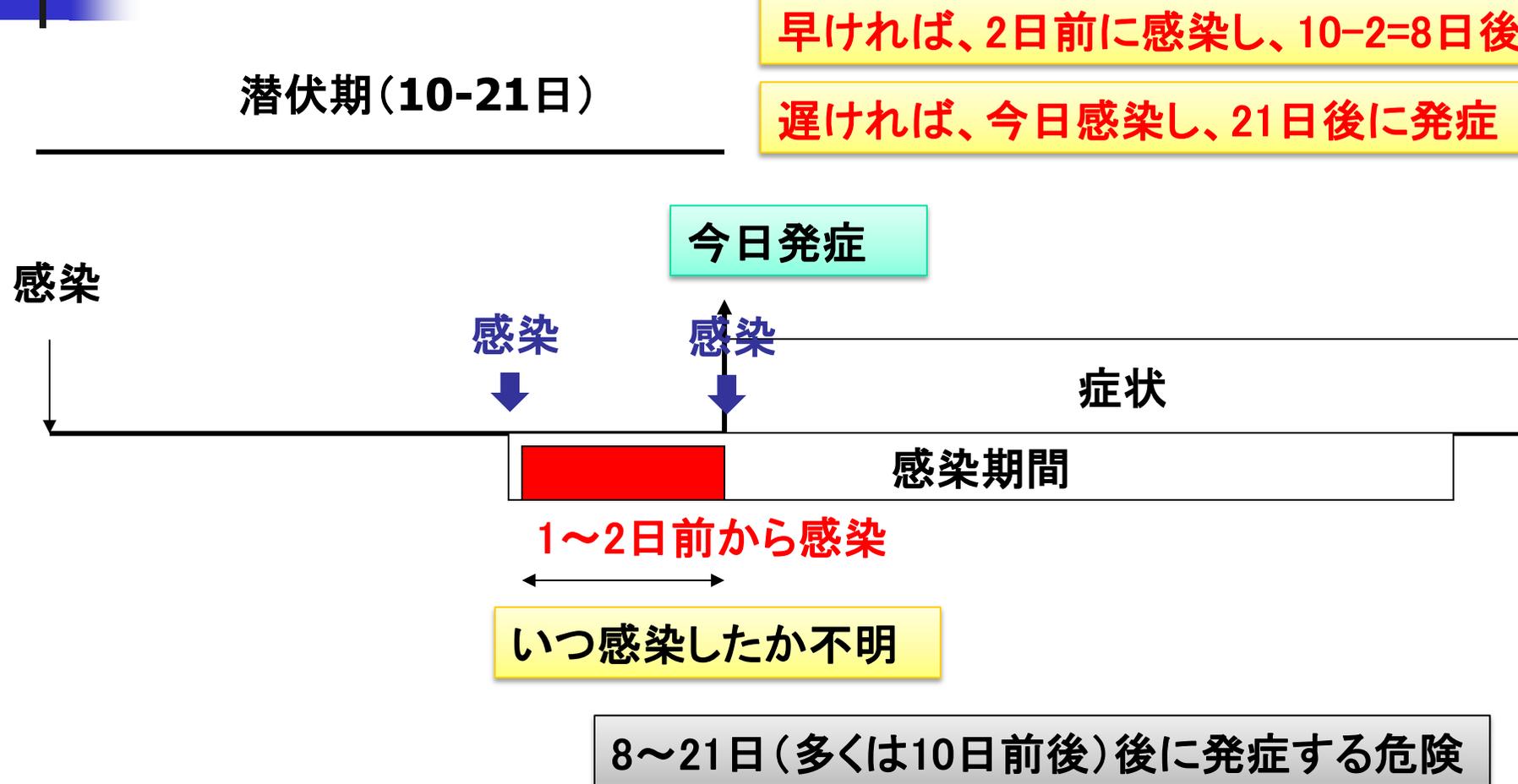
# 水痘

---

**病院内で水痘が発症した時、  
どのように対応すべきか？**

# 水痘が病院の入院患者から発症した。

3次感染を防ぐため、接触者の発症時期を推測し(隔離期間を決定し)、接触者を隔離する必要がある。



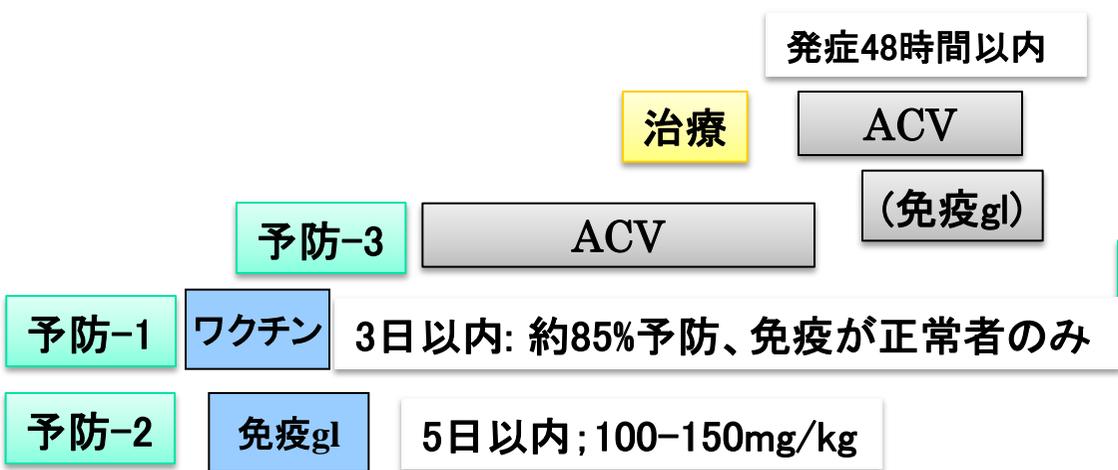
# 水痘と院内感染

免疫不全：ワクチン使用は禁  
ACVを早期から使用

99%が顕性感染  
感受性者の把握：既往歴、抗体価  
免疫不全状態で重症化  
(特に細胞性免疫の異常)



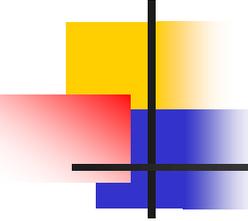
2次発症予防の方法  
(感染していたら発症を完全に抑えるのは困難)



2次発病者の発症日を予測

隔離

3次発症予防を完全に



# 带状疱疹ワクチン

---

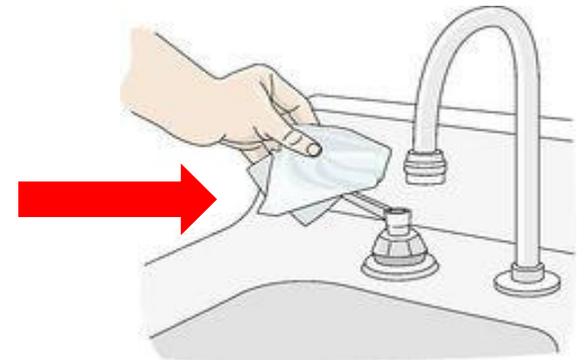
- アメリカなど30カ国以上の国で水疱瘡のワクチンを带状疱疹予防に使用されています。**米国では2006年**に米国食品医薬品局により带状疱疹ワクチンが承認された。米国での臨床治験では、带状疱疹発症頻度、疱疹後神経痛の発生、重症例が、それぞれ**50%以上減少**した。米国ACIPでは、带状疱疹予防として60歳以上に带状疱疹予防ワクチンの接種を勧めている。
- **厚生労働省は、2016年2月26日**に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、阪大微生物病研究会(阪大微研)の「乾燥弱毒生水痘ワクチン『ビケン』」に、「50歳以上の带状疱疹の予防」の効能・効果を追加することを報告した。

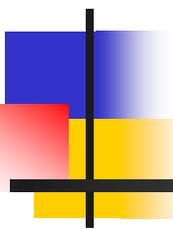
# 手洗い

手を拭いた後に、その紙を使用して最後に水を止める



**重要**





# 「小児科の話題」に戻る

---

<https://doctor.99soudan.net/index5.htm>