

進化する大腸菌

はじめに

2011年にドイツから広がった腸管出血性大腸菌による広域で大規模な食中毒事件は、まだ記憶に新しい出来事だと思います。当初はスペイン産のキュウリが疑われ、スペイン政府が抗議を行うなど、生鮮野菜を扱う業界は大打撃を受けました。1つの食中毒事件の発生は、直接原因食品を扱った会社のみならず業界全体の問題となります。日本でも1996年の大阪府堺市の学校給食での腸管出血性大腸菌による食中毒事件の折にカイワレダイコンで同様な事態となりました。また、2012年の白菜の浅漬けによる腸管出血性大腸菌の事件も記憶に新しいことと思います。

食中毒統計では大腸菌による事件数、患者数ともに1996年以外は少ないのが現実です。しかし、他の食中毒事件との大きな違いは、しばしば死者が出ることにあります。

今回は、病原性から見た大腸菌の種類や、新しい形質を獲得して進化していく大腸菌についてご紹介いたします。

歴史

1885年(明治18年)ドイツ系オーストリア人のTheodor Escherich(テオドア・エシェリヒ)は新しい細菌を発見しました。この細菌に対して彼の死後、その名にちなんで名づけられた*Escherichia coli*が誕生したのです。和名である「大腸菌」は子供でも知っているほどの有名菌です。

大腸菌はヒトの腸管内に普通に存在する細菌です。しかし、発見された当初はヒトに病気を起こす大腸菌と起こさない大腸菌を区別することはできませんでした。1933年に血清学的方法を用いることにより、ようやく特定の大腸菌がヒトに下痢を起こすことがわかるようになりました。



Theodor Escherich
(1857-1911)

良い大腸菌と悪い大腸菌

ご存知のように大腸菌はヒトや動物の腸管内に普通に存在している細菌です。ヒトの場合、糞便1g当たり1千万から1億の大腸菌が常在しています。これら的大腸菌はヒトに対して病原性を示すことはなく、むしろ外から入ってきた病原菌に対して防御的な役割を果たしている“良い”大腸菌なのです。一例を挙げると、腸内に大腸菌を初めとする腸内細菌叢が完成していない乳児では、ハチミツなどを介して腸内に侵入したボツリヌス菌の芽胞が発芽して増殖し、毒素を産生することにより乳児ボツリヌス症を発症します。しかし、成人においては完成している腸内細菌叢がボツリヌス菌の芽胞の発芽を許さないのです。

このように、ヒトの役に立っている大腸菌ですが、時に特殊な病原因子を保有している大腸菌も存在し、ヒトに対して病原性(下痢を主体とした疾病)を示すこととなります。次の項ではこの下痢を発症させる大腸菌を病気(症状)から分けした分類をご紹介します。

下痢原性大腸菌の分類

表-1に示したように、下痢原性大腸菌はその病原機構から現在5つに大別されています。かつては表1の①~④の4タイプに分類されていましたが、現在では⑤を加えた5つに分類されることが多くなっています。注意しなければならないことは、この分類はあくまで病原機構、すな

われわれヒトにおける病気の症状、感染機構、毒素産生性などに基づくものであるということです。ヒトに何らかの症状が出ていて、そのヒトから分離された大腸菌がこれらの特徴的な病原因子を持っていることが確認されて初めて分類できるのです。食品から表-1のそれぞれの病原大腸菌を検出することは、腸管出血性大腸菌以外についてはその手法がなく、現時点では不可能なのです。

表-1 下痢原性大腸菌の分類

分類	略称	発症機序	主な病原因子
① 腸管病原性大腸菌 <i>Enteropathogenic E. coli</i>	EPEC	小腸の粘膜上皮細胞の微絨毛を破壊する	<i>eae</i> EAF プラスミド
② 腸管毒素原性大腸菌 <i>Enterotoxigenic E. coli</i>	ETEC	小腸の粘膜上皮細胞に付着するが、細胞に損傷を与えずにエンテロトキシンを産生して下痢を起す	LT 遺伝子(易熱性毒素) ST 遺伝子(耐熱性毒素)
③ 腸管侵入性大腸菌 <i>Enteroinvasive E. coli</i>	EIEC	大腸の粘膜上皮細胞に侵入し、壊死、潰瘍形成、炎症を起す	IpaH 遺伝子 <i>invE</i>
④ 腸管出血性大腸菌* <i>Enterohemorrhagic E. coli</i> <i>Shiga toxin-producing E. coli</i> <i>Vero toxin-producing E. coli</i>	EHEC STEC VTEC	大腸の粘膜上皮細胞に定着・増殖し、志賀毒素を産生して細胞障害を引き起こす	Stx 遺伝子(志賀毒素) (Stx1 と Stx2 がある)
⑤ 腸管凝集接着性大腸菌 <i>Enteroadgregative E. coli</i>	EAEC	小腸や大腸の粘膜に付着して粘液の分泌を促進することにより炎症を引き起こす	CVD432 <i>aggR</i>

* 英文名 3 つはいずれも同じ腸管出血性大腸菌を意味しますが、研究者などによって表現が異なっている場合がありますので併記しました。

食品における大腸菌

厚生労働省から出されている食品微生物に関わる告示、省令あるいは通知では、食肉製品などで *E. coli* の規格・基準が定められています。また、腸管出血性大腸菌の試験法についての通知も出されており、現在では志賀毒素産生能を有する血清型 O157, O26, O111, O103 および O104 の試験法について定められています。

なお、食肉製品などで規定される『*E. coli*』はイタリック体(学名としての扱い)にはしません。この試験で陽性と判定される菌はいわゆる糞便系大腸菌群であり、分類学上の『大腸菌(*E. coli*)』だけではなく、*Klebsiella* 属の細菌なども含まれるからです。こんな紛らわしいことをしているのは日本だけです。流通のグローバル化や TPP の行方を考えたとき、日本の食品微生物に関わる各種規格・基準とその試験法も大きな変化を向かえることになるかもしれません。

一方、食中毒菌としての大腸菌は当然厚生労働省の食中毒統計に記載されています。かつては大腸菌を一括りにして統計を取っていましたが、1996 年の大腸菌 O157 の大事件を経て、1998 年(平成 10 年)からは「腸管出血性大腸菌(VT 産生)」と「その他の病原大腸菌」の 2 つに分けて統計を取っています。1996 年に発生した大腸菌 O157 の大事件での死者数は 8 名ですが、その後のこれら 2 つの大腸菌の患者数と死者数の統計データを図-1 に示しました。1996 年から 2012 年までの 16 年間で腸管出血性大腸菌による死者数は 37 名にのぼります。他の細菌性あるいはウ

ウイルス性の食中毒でこれほどの死者数が出るものはありません。当然、厚生労働省もこの菌に対する警戒を強め、2011年に発生したユッケを原因食品とした大規模な腸管出血性大腸菌食中毒による死者5名の発生を契機に、「ユッケ」、「タルタルステーキ」、「牛刺し」および「牛タタキ」などの生食用食肉に対して規格・基準を設けました。その後、牛レバーを生食用として販売、提供することを禁止し、腸管出血性大腸菌食中毒の予防対策を強化しています。

次の項では、致死率も高いこの腸管出血性大腸菌にターゲットを絞って話を進めます。

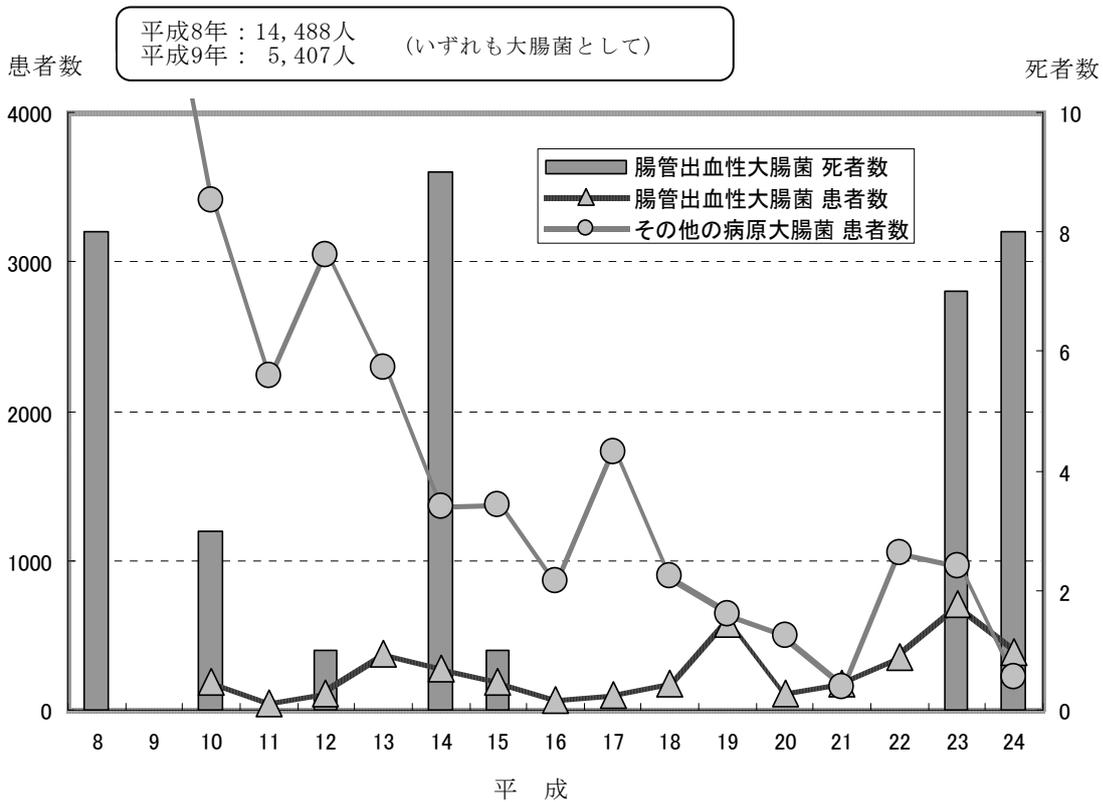


図-1 大腸菌による食中毒患者数と死者数

腸管出血性大腸菌の戦略

表-1にも記載したように、腸管出血性大腸菌(写真-1)には3つの略称があります。このうち、厚生労働省はEHEC(Enterohemorrhagic *E. coli*)を採用しています。しかし、この名称は“患者ありき”の名称であり、本来はSTECのうちでヒトに出血性大腸炎を起すことが確認されたものをEHECと称すべきです。したがって、食品から分離される腸管出血性大腸菌については臨床症状が不明であることを考慮すると、STEC(志賀毒素産生性大腸菌)あるいはVTEC(ベロ毒素産生性大腸菌)と呼んだほうが間違いないと思われます。さらに言えば、ベロ毒素産生性大腸菌という呼称も、本菌の産生する毒素だけがベロ細胞(アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞由来の細胞株)に毒性を示すわけではないので、一般的に呼ぶならばSTECという呼称が最も適していると考えられます。

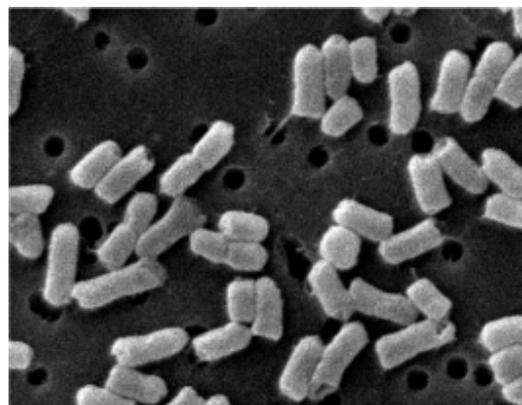


写真-1 腸管出血性大腸菌の細胞形態 (×7,500)

さて、腸管出血性大腸菌が産生する志賀毒素には 2 つのタイプがあり、それぞれ Stx1 および Stx2 と呼ばれています。毒性の強さにも差があり、ヒトにおいては Stx2 の毒性は Stx1 の 1000 倍高いとの報告もあります。また、主に子供では本菌による HUS(Hemolytic Uremic Syndrome, 溶血性尿毒症候群)の併発が致死率(約 5 %)を高める要因ともなっています。

わが国では、2011 年にはユッケ、翌 2012 年には白菜の浅漬けによる大規模食中毒が発生し、それぞれ 5 名および 8 名の死者を出しています。ユッケによる事件では、血清型 O157 だけではなく O111 との混合感染であることも判明しており、腸管出血性大腸菌が O157 以外の血清型によっても起こりうる事が広く知られるようになりました。これらの結果を受けて、初めにも述べましたように現在 O157, O26, O111, O103 および O104 についての試験法が通知されているのです。

一方、海外では 2011 年 5 月にドイツ北部に端を発した腸管出血性大腸菌 O104:H4 による広域で大規模な食中毒が発生しました。患者の発生は欧州 13 カ国に及び患者数は 3910 名に達する非常に大規模な事件となりました。HUS を発症した患者数は 782 名(20 %)で、死者も 46 名(1.2 %)を数えることとなりました。HUS 発症率の高さと死亡率の高さは通常の場合より 2 倍程度高いものでした。原因菌についての詳細な調査結果から、本菌は Stx2 を産生する STEC であるばかりでなく、EAEC(腸管凝集接着性大腸菌)の遺伝子をも保有する、STEC と EAEC のハイブリッドのような菌であることが分かりました。大腸の粘膜上に集合してしっかり接着し、その場でどんどん志賀毒素を産生するのですから症状も重篤になるわけです。しかも各種抗生物質に耐性を示す性質も保有していました。このように、ヒトに病原性を示す遺伝子や抗生物質耐性遺伝子は、大腸菌の間で水平伝播され、人類にとっては悪い方向に進化してしまったことが、この欧州での悲惨な事件につながった原因の一つではないかと推測されます。

おわりに

腸管出血性大腸菌は HUS を併発し、致死率も高いとても怖い細菌です。しかも 2011 年の欧州での大規模事件の原因菌はさらに病原性が高まるような進化を遂げていることが分かりました。しかし、微生物のこのような進化は微生物にとっては却って良くない進化だと思います。寄生虫の生き残り戦略の一つは寄生した宿主を殺さないことです。宿主を殺さず自分の子孫を増やしていくことがヒトや動物に寄生する生物にとっての理想像だと思います。

かつて赤痢菌(*Shigella* spp.)は高い致死率を誇るとても怖い細菌で、法定伝染病にも指定されていました。この頃の赤痢菌の主体は *S. dysenteriae* でした。その後菌種の変遷を経て、現在の主流は *S. sonnei* という菌種で、日本では 15 年以上死者は出ておりません。

今後、腸管出血性大腸菌も赤痢菌と同じような道をたどり、強い病原性を失う日が来ることを願って本稿を終えることに致します。

参考文献

- ・ 仲西寿男, 丸山務監修:「食品由来感染症と食品微生物」(2009)
- ・ 勢戸和子:“下痢原性大腸菌の検査”, 検査と技術, **39**, No. 9, 659-664(2011)
- ・ Kaper, JB et al. :“Pathogenic *Escherichia coli*”, Nat.Rev.Microbiol., **2**, 123-140 (2004)