

富山県内の腸管出血性大腸菌感染症発生状況(2022年)

木全 恵子 金谷 潤一 小坂 真紀 前西 絵美
綿引 正則 磯部 順子 頼成 明奈¹ 大石 和徳

Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Infectious Diseases Detected in Toyama Prefecture in 2022

Keiko KIMATA, Jun-ichi KANATANI, Maki KOSAKA, Emi MAENISHI,
Masanori WATAHIKI, Junko ISOBE, Akina RAIJYOU, and Kazunori OISHI

目的：腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症は、下痢、腹痛、血便などの症状のほか、時として溶血性尿毒症症候群（HUS）や脳症などの重篤症状を発症する疾患である。また、EHECは感染力が強く、大規模な食中毒や分散型広域食中毒（diffuse outbreak）、集団感染事例を引き起こす。このため、EHECの発生状況や広域流行株の把握は重要である。EHEC感染症は感染症法では三類感染症に位置づけられ、国内でのEHEC感染症の発生状況の迅速な把握が行われている。

2022年1月から12月までに富山県において発生したEHEC感染事例は15件、感染者は22名であった。これらの内訳は、EHEC O157感染事例が7件、10名、EHEC O26感染事例が1件、4名、EHEC O146感染事例が1件、2名、EHEC Og93感染事例が2件、2名、EHEC OgN-RK14、O103、O111感染事例がそれぞれ1件、1名、Og156・O115感染事例が1件、1名であった（表1）。

当所では県内で発生したEHEC感染症について分離株の収集・解析を行っている。以下に2022年の富山県におけるEHEC感染症の発生状況について、概要、疫学的解析結果を報告する。

材料と方法：2022年1月から12月までに富山県で発生したEHEC感染事例15件（表1）について届出数および分離株の解析を行った。

分離株のO血清群およびH血清型は市販抗血清（デンカ）を用いて型別した。市販抗血清で型別できない場合は既報の遺伝子型別を行った[1, 2]。遺伝子型別により決定したO血清群およびH血清型はそれぞれOg、Hgと記載した。

薬剤感受性試験は、13薬剤（ノルフロキサシン、ナリジクス酸、カナマイシン、ゲンタマイシ

ン、ホスホマイシン、アンピシリン、SXT合剤、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、セファゾリン、クロラムフェニコール、セフトジジム、セフトキシム）について行った。CLSIのプロトコールに準拠し、Kirby-Bauer法に基づいたディスク法（センシ・ディスク、日本ベクトン・ディッキンソン）を用いた。

各事例の分離株について接着因子遺伝子 *eae*、ベロ毒素遺伝子 *stx1*, *stx2*、凝集付着性大腸菌耐熱性毒素遺伝子 *astA* のPCRによる検出を行った。

O157, O26, O111のmultiple-locus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA) は当所で、O103のMLVAは国立感染症研究所で行った[3]。MLVAはゲノム上の17の標的遺伝子座にお

表1. 富山県腸管出血性大腸菌感染症発生状況(2022)

事例No	発生時期	感染者数 (名)	発生形態 (散発・集団)	大腸菌 血清型 ^{*1}	ベロ毒素遺伝子型
1	2022.4	2	集団	O157:H7	<i>stx1stx2</i>
2	2022.5	4	集団	O26:H11	<i>stx1</i>
3	2022.5	1	散発	O157:H7	<i>stx2</i>
4	2022.5	1	散発	OgN-RK14:H29	<i>stx2</i>
5	2022.6	2	集団	O157:H7	<i>stx2</i>
6	2022.6	2	集団	O157:H7	<i>stx2</i>
7	2022.7	2	集団	O146:Hg21	<i>stx1stx2</i>
8	2022.8	1	散発	O157:H7	<i>stx1stx2</i>
9	2022.8	1	散発	O157:Hg7	<i>stx2</i>
10	2022.8	1	散発	O103:H2	<i>stx1</i>
11	2022.8	1	散発	O157:H7	<i>stx1stx2</i>
12	2022.9	1	散発	Og93:Hg28	<i>stx2</i>
13	2022.10	1	散発	O111:Hg8	<i>stx1stx2</i>
14	2022.10	1	散発	Og93:H28	<i>stx2</i>
15	2022.11	1	散発	Og156:Hg25・ O115:H10	<i>stx1</i> , <i>stx2</i>

O157 7件(10名)、O26 1件(4名)、O146 1件(2名)、Og93 2件(2名)、OgN-RK14 1件(1名)、O103 1件(1名)、O111 1件(1名)、Og156・O115 1件(1名) 計15件(22名)

^{*1} 遺伝子型別により決定したO血清群、H血清型はそれぞれOg、Hgと表記した

ける繰り返し配列数（以降、反復配列数）の違いにより遺伝子型別を行う。得られたMLVAの各標的遺伝子座の反復配列数情報に基づいて国立感染症研究所で付与されたMLVA型（MLVA type）を示した。また、1遺伝子座の反復配列数のみ異なるMLVA型は遺伝子関連性があると判定し、これらの1遺伝子座のみ異なる複数のMLVA型をひとつの関連性のある一群、「コンプレックス」とし、コンプレックス型（MLVA comp）として標記した（表2）。また、互いに2つの遺伝子座の反復配列数が異なるMLVA型は関連する可能性を示し、3つ以上の遺伝子座の反復配列数が異なるMLVA型は遺伝的関連性がないと判定した[4]。

結果：

2022年におけるEHEC感染症発生状況：2022年の富山県におけるEHEC感染事例は散発事例が10件、集団事例が5件であった。このうち健康診断で探知された無症状病原体保有者は散発事例4件（表1 事例No. 12, 13, 14および15）および集団事例1件（表1 事例No.7）であった。また、事例No.8の接触者検便で、異なる血清型のEHECが偶然検出された無症状病原体保有者が1名報告された（表1 事例No.10）。事例数、感染者数はそれぞれ前年比0.94, 1.38（16件、16名）で、感染者数が微増した（表1）。事例数及び感染者数の月別動向を図1に示した。2022年は5月から8月にかけて事例数の66.7%（10件／15件）とEHEC感染症が多く発生した。感染者に対する有症者の割合は63.4%（14名／22名）であった。年代別の割合は10歳代および20歳代が、それぞれ22.7%（5名／22名）で、あわせて全体の約45%を占めていた（図2）。また、男女比は男性40.9%、女性59.1%で女性がやや多い傾向がみられた。

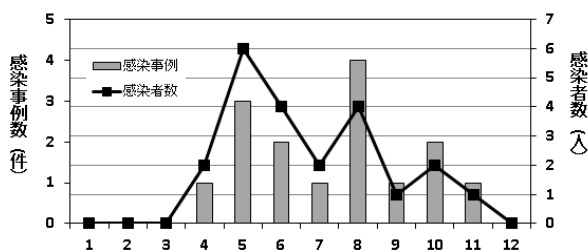


図1. 富山県における腸管出血性大腸菌感染症月別発生動向（2022）

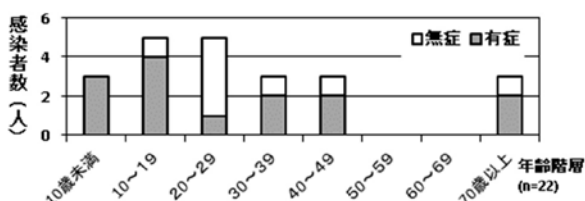


図1. 年齢別腸管出血性大腸菌感染症発生状況（2022）

分離株の薬剤感受性：表1の各事例の代表16株について、薬剤感受性試験を行った。供試菌株のうち、上述の13薬剤のいずれかに耐性を示したのは事例No.1および15の分離株（ストレプトマイシン）、No.4分離株（ストレプトマイシン、テトラサイクリン）、No.5および6の分離株（ストレプトマイシン、テトラサイクリン、SXT合剤、クロラムフェニコール）、No.13分離株（テトラサイクリン）の6株（37.5%）であった。

分離株の病原因子：ベロ毒素遺伝子型を表1に示した。stx1 stx2保有型が5株、stx2保有型が7株、stx1保有型が4株であった。事例No.4, 7, 12, 14および事例15の分離株O115 (stx1) はeaeを保有していなかった。また、重複感染事例No.15の分離株Og156はastA陽性であった。

表2. MLVAにおける各標的遺伝子座の反復配列数

O157		EH111-11	EH111-14	EH111-8	EH157-12	EH26-7	EHC-1	EHC-2	EHC-5	EHC-6	O157-3	O157-34	O157-9	O157-25	O157-17	O157-19	O157-36	O157-37	MLVAtype	MLVAcomp
事例No.	血清型																			
1	O157	2	-2	1	4	-2	5	4	13	-2	16	11	20	4	5	4	11	6	22m0090	22c013
3	O157	2	-2	1	4	-2	5	4	13	16	16	11	20	4	5	4	11	6/23	22m0091	22c013
5	O157	2	-2	1	6	-2	7	5	-2	-2	8	10	10	6	4	8	11	7	22m0092	
6	O157	2	-2	1	6	-2	7	6	-2	-2	8	9	-2	5	4	7	9	5	21m0308	22c014
8	O157	2	-2	1	6	-2	7	6	-2	-2	7	9	-2	5	4	7	9	5	22m0104	22c014
9	O157	2	-2	1	4	-2	5	4	-2	-2	10	11	16	7	7	6	3	6	22m0238	22c032
11	O157	2	-2	1	4	-2	3	4	10	-2	11	12	8	5	7	5	5	7	22m0137	22c007
O26-O111		EH111-11	EH111-14	EH111-8	EH157-12	EH26-7	EHC-1	EHC-2	EHC-5	EHC-6	O157-3	O157-34	O157-9	O157-25	O157-17	O157-19	O157-36	O157-37	MLVAtype	MLVAcomp
2	O26	2	1	1	2	6	8	14	2	-2	-2	1	9	2	-2	1	-2	-2	21m2115	
13	O111	4	1	5	2	-2	19	9	-2	3	-2	3	8	2	-2	1	-2	5	22m3012	

O157, O26, O111のMLVAによる遺伝子型別：表2に2022年に県内で分離されたO157, O26およびO111の各事例分離株について、当所で取得したMLVAの各標的遺伝子座の反復配列数と、MLVA型(表2, MLVA type)およびコンプレックス型(表2, MLVA comp)を示した。

事例No.1ではMLVA型22m0090と22m0091が検出された(表2)。この2つのMLVA型は遺伝子座EHC-6の反復配列数が異なるMLVAコンプレックス型22c013であった。また、MLVA型22m0091の遺伝子座O157-37で2種類の反復配列数が検出されたため、表2に「/」をつけて該当する配列数を併記した。これは、標的遺伝子座が複数コピーあること等が原因となり、2種類の反復配列数が検出されたためであると考えられた。22m0091のO157-37の2種類の反復配列数のうち、反復配列数6は22m0090と一致していた。

事例No.6においても2つのMLVA型21m0308および22m0104が検出された。これらは遺伝子座O157-3の反復配列数のみが異なるMLVAコンプレックス型22c014であった。

また、事例No.10の分離株EHEC O103は国立感染症研究所で型別された。MLVA型は16m4003であった。

複数の感染事例で同一のMLVA型もしくはMLVAコンプレックスが検出された事例は、事例No.5および6(表2, MLVA型21m0308, MLVAコンプレックス22c014)であった。事例No.5および6は2022年6月に発生した感染事例であったが、事例間の関連性は不明であった。

国立感染症研究所のMLVAによる分子疫学サーベイランスの結果、2022年に全国5機関以上の地衛研等から検出された広域流行株のMLVA型またはMLVAコンプレックスは、18種類であった[5]。このうち、本県で検出された広域流行株のMLVA型および、MLVAコンプレックスは以下のとおりであった。

事例No.2のMLVA型21m2115は7県で5月から8月にかけて検出された。また、事例No.5および6のMLVAコンプレックス22c014は6県で1月と5月から7月にかけて検出された。事例No.11のMLVAコンプレックス22c007は1都5県で5月から8月にかけて検出された。

2022年に本県で検出されたMLVA型は、O157が8タイプ、O26・O111・O103がそれぞれ1タイプであった。他県のEHEC感染事例と同じMLVA型またはMLVAコンプレックスは、

O157で3種類(表1, 事例No. 5, 6, 8および11)、O26とO111でそれぞれ2種類(表1, 事例No. 2および13)が検出された(表2)。しかし、これらの事例について、他県の同じMLVA型またはMLVAコンプレックスが検出された感染事例との関連性は不明であった。

特記すべき事例の報告：2022年の感染事例のうち、上述の広域流行株以外の事例について以下に詳細を報告する。

県内で発生したEHEC OgN-RK14感染事例：2022年5月に市販の大腸菌O血清群抗血清に凝集せず、OUTと報告された感染事例が1件報告された(表1, 事例No.4)。この事例の分離株について、当所で整備されたPCRによるO血清群遺伝子型別[1]を実施したところ、遺伝子型不明であった。このため、国立感染症研究所においてさらに追加の新規O血清群の遺伝子型別を行った。その結果、分離株のO血清群はOgN-RK14であることが判明した[2]。

異なるO血清群のEHECが分離された感染事例：2022年11月にO血清群不明のEHECによる散発感染が1件報告された(表1, 事例No.15)。本事例では陰性化確認試験で、EHEC O115が検出された。当所でO血清群不明のEHECのO血清群遺伝子型別[1]を行った結果、Og156であった。以上から本事例では、Og156, O115の2種類のEHECが関与していたことが判明した。

考察：2022年のEHEC感染事例数およびEHEC感染者数は、15件、22名であり、新型コロナウイルス感染症流行前の2012年から2019年の本県の感染事例数および感染者数の平均値(19.1件、36.6名)の78.5%、60.1%であった(2021年は83.8%、43.7%)。2021年・2022年のEHEC感染事例数は新型コロナウイルス感染症流行前の平均値に対して約80%前後で推移しており、新型コロナウイルス感染症流行による事例数への大きな影響は認められなかった。これはEHEC感染が「EHECに汚染された食品の摂取」による場合が多く新型コロナウイルス感染症とは感染経路が異なることが影響していると考えられる。

また、2022年は、市販の大腸菌O血清群抗血清による型別ができないEHEC感染事例が4件発生した(表1, 事例No.4, 12, 14および15)。これらの新規もしくは市販血清では対応できないO血清群のEHECの検出はO血清群遺伝子の遺伝子型別で行うことができる。大腸菌のゲノム解析

の進展により、新しいO血清群遺伝子が追加されている[2]。本県で分離されたSTEC OgN-RK14は2019年に報告された新規のO血清群であり、国内外でヒト、ウシ、食品（牛肉、鶏肉）および環境（農場）などからの分離が報告されている[6, 7]。今後、これらの新規O血清群のSTECの検出報告が集積され、その分布およびヒトへの感染経路が解明されることが期待される。従って、地方衛生研究所など検査機関において、随時追加される新しいO血清群遺伝子型について情報収集し、O血清群遺伝子型別への対応が必要であると考えられる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご協力頂きました県内の医療機関、厚生センター、富山市保健所、感染症対策課、生活衛生課の関係各位ならびに国立感染症研究所 伊豫田淳先生、泉谷秀昌先生に深く感謝致します。

文 献

1. Iguchi A, Iyoda S, Seto K, et al. (2015). J Clin Microbiol, 53, 2427-2432
2. Iguchi A, Nishii H, Seto K, et al. (2020). J Clin Microbiol, 58, e01493-20
3. Pei Y, Terajima J, Saito Y, et al. (2008). Jpn J Infect Dis, 61, 58-64
4. 石原朋子, 泉谷秀昌, 伊豫田淳, 他. (2014) 病原微生物検出情報, 35, 129-130
5. 泉谷秀昌, 李 謙一, 伊豫田淳, 他. (2023) 病原微生物検出情報, 44, 72-73
6. Lang C, Hiller M, Konrad R, et al. (2019) J Clin Microbiol, 57, e00768-19
7. Nguyen TTH, Iguchi A, Ohata R, et al. (2021). J Clin Microbiol, 59, e02624-20