

脳症の臨床症状と新しい治療法を明らかに ～2011年の大腸菌 O-111 食中毒を事例に～

1. 発表者：

水口 雅（東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学分野 教授）

2. 発表のポイント

◆本研究により、腸管出血性大腸菌による脳症にはステロイド治療が有望であることが示唆された。

◆2011年に富山県を中心に多発した大腸菌 O-111 食中毒を事例に脳症の臨床的特徴と新しい治療法を明らかにした。

◆ステロイド治療は、有効な治療法が乏しい脳症への治療法として期待される。

3. 発表概要：

O-157 や O-111 に代表される腸管出血性大腸菌の感染者は大腸炎（注1）を発症します。大腸炎患者の一部は溶血性尿毒症症候群（注2）を、さらにその一部は脳症（注3）を併発します。現代の医療では、溶血性尿毒症症候群までは透析などの集中治療により救命可能ですが、脳症には有効な治療が乏しいため、死亡例の大多数は脳症が死因です。このため、脳症の治療法開発は急務です。

東京大学大学院医学系研究科の水口雅教授、亀田メディカルセンター小児科の高梨潤一博士、富山大学医学部附属病院小児科の種市尋宙博士らは、2011年4～5月にある焼肉チェーン店で生肉を食べた人々が O-111 食中毒を発症した事例を分析することにより、腸管出血性大腸菌 O-111 による脳症の臨床症状の特徴とその新しい治療法の効果を明らかにしました。

本事例では、富山県を中心に 86 名が大腸炎に罹りました。うち 34 名が溶血性尿毒症症候群、21 名が脳症を併発し、5 名が死亡しました。本事例では、溶血性尿毒症症候群や脳症を合併する重症患者の割合が、過去の事例に比して特に高いことが分かりました。死亡した 5 名は大腸炎から脳症発症までの時間が短く、脳浮腫が急激に進行して死に至りました。死亡した患者の中にステロイド治療を受けた者はいませんでした。これに対し、脳症を発症して生存した 16 名中、15 名は後遺症無く回復しました。回復した者のうち 11 名がステロイド治療（メチルプレドニゾロン・パルス療法）を受けており、脳症に対するステロイド治療の有効性が示唆されました。

なお、本研究は厚生労働科学研究費の支援を受けて行われました。

4. 発表内容：

（1）研究の背景：

腸管出血性大腸菌には O-157 や O-111 などの菌株が含まれ、いずれも志賀毒素（注4）を産生します。腸管出血性大腸菌は汚染された食材や井戸水などを介して経口感染し、志賀毒素の作用により大腸炎を引き起こします。過去数十年にわたり、日本および世界の各地で O-157 や O-111 感染の集団発生事例が繰り返されてきました。大腸炎患者の一部（数%～20%）は重症化して溶血性尿毒症症候群を併発し、さらにその一部（数%）は最重症の合併症である脳症に至ります。現代の医療では、溶血性尿毒症症候群までは透析などの集中治療により救命可能ですが、脳症には有効な治療が乏しく、このため死亡例の大多数は脳症が死因です。

(2) 研究内容

2011年4～5月、ある焼肉チェーン店で生肉（ユッケ等）を食べた人々が腸管出血性大腸菌 O-111 に感染して食中毒を発症し、富山県を中心に患者が多発しました。86名が大腸炎を発症し、うち34名が溶血性尿毒症症候群、うち21名が脳症を併発しました。本事例において5名が死亡し、その死因は脳症でした。東京大学大学院医学系研究科の水口教授が研究代表者をつとめる厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究）急性脳症研究班の高梨潤一博士（亀田メディカルセンター小児科）、種市尋宙博士（富山大学医学部附属病院小児科）らは厚生労働科学研究（特別研究）O-111食中毒研究班（研究代表者：佐多徹太郎・富山県衛生研究所長）や国立感染症研究所感染症情報センター（岡部信彦・前センター長）と連携してこれらの患者の臨床データを集積、解析し、脳症の臨床症状の特徴を明らかにするとともに、脳症に対する新しい治療法の効果を調べました。今回の事例では、溶血性尿毒症症候群や脳症を合併する重症患者の割合が、大腸炎患者の中でそれぞれ40%、24%と過去の事例に比して著しく高いものでした。脳症を発症した21名の男女比は、男性が6名、女性が15名でした。小児は10名、成人は11名でした。死亡した5名は大腸炎から脳症発症までの時間が短く、脳浮腫が急激に進行して死に至りました。死亡した患者の中にステロイド治療を受けた者はいませんでした。これに対し、脳症に感染した患者のうち生存した16名中、15名は後遺症無く回復しました。回復した者のうち11名がステロイド治療（メチルプレドニゾロン・パルス療法）（注5）を受けていました。回復例（15例）と死亡ないし後遺症例（6例）を比較した結果、脳症発症までの時間、血清クレアチニン値（注6）、メチルプレドニゾロン・パルス療法の施行に関して統計学的に有意な差が検出されました。これらの結果から、脳症に対するステロイド治療の有効性が示唆されました。

(3) 社会的意義・今後の予定

ステロイドには、炎症性サイトカイン（注7）の過剰な作用を抑制する効果があります。従来からインフルエンザ脳症などでは、炎症性サイトカインの病的意義が解明され、ステロイド治療が広く行われてきました。これに対し腸管出血性大腸菌による脳症では長年にわたり、志賀毒素の役割が最重要視されてきました。このため、志賀毒素を除去する試みはありましたが、ステロイド治療は行われていませんでした。ところが近年の日本の研究で、腸管出血性大腸菌脳症患者の血液でも炎症性サイトカインが増加しているという重要な事実が判ってきました。今回のO-111集団食中毒事例で脳症患者の治療にあたった種市医師らは、この情報にもとづいて、ステロイド等の炎症性サイトカインを抑制する治療を2011年の5月から積極的に導入しました。その結果、同年4月中に脳症を発症した患者（ステロイド治療を受けなかった）に比し、5月になってから発症した患者（多くがステロイド治療を受けた）の治療成績は、際立って良くなりました。本研究により、ステロイド治療は腸管出血性大腸菌の脳症における有効な治療法として有望な候補であることが明らかとなりました。今後の研究を通じて、より確実性の高い証拠を積み重ねてゆく必要があります。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Neurology」（1月17日オンライン版）

論文タイトル：Clinical and Radiological Features of Encephalopathy during 2011 *E. coli* O111 Outbreak in Japan

著者：Jun-ichi Takanashi, Hiromichi Taneichi, Takako Misaki, Yuichiro Yahata, Akihisa Okumura, Yoh-ichi Ishida, Toshio Miyawaki, Nobuhiko Okabe, Tetsutaro Sata, Masashi Mizuguchi

6. 問い合わせ先：

【研究全般に関して】

水口 雅（みずぐち まさし）

東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学専攻分野 教授

TEL：03-5841-3515 FAX：03-5841-3590

電子メール：mizuguchi-tky@umin.net

【論文の内容と臨床統計に関して】

高梨 潤一（たかなし じゅんいち）

亀田メディカルセンター 小児科 部長

TEL：04-7092-2211 FAX：04-7099-1198

電子メール：jtaka44@hotmail.co.jp

【富山県での現場の診療に関して】

種市 尋宙（たねいち ひろみち）

富山大学医学部附属病院 小児科 助教

TEL：076-434-7313 FAX：076-434-5029

電子メール：htane@med.u-toyama.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）大腸炎

症状は下痢、腹痛、血便。血便をとまなうときは出血性大腸炎と呼ぶ。

（注2）出血性尿毒症症候群

診断基準は急性腎不全、溶血性貧血、血小板減少。腸管出血性大腸菌感染や他の原因にもとづいて発症する。治療法は急性腎不全に対して輸液や透析、溶血性貧血に対して輸血など。

（注3）脳症

症状はけいれん、昏睡と他のさまざまな神経症状。脳内には炎症がないのに広範囲の脳浮腫をきたし、脳機能障害（意識障害）を呈する病態。正式には急性脳症と呼ぶ。先行感染症はインフルエンザなどのウイルス感染が多いが、腸管出血性大腸菌などの細菌感染もある。

（注4）志賀毒素

一部の赤痢菌や腸管出血性大腸菌が産生する毒素タンパク質。ベロ毒素と同義である。人の細胞のタンパク質合成を阻害する作用を有する。

（注5）メチルプレドニゾロン・パルス療法

メチルプレドニゾロンは副腎皮質ステロイドの1種。パルス療法とは、ステロイドを短期間に集中的に大量に投与する方法。

（注6）血清クレアチニン値

腎機能の指標。腎障害（急性腎不全）で上昇する。

（注7）炎症性サイトカイン

炎症は、感染などの有害な刺激に対する体の反応。サイトカインは、細胞から分泌される物質で、細胞どうしが連絡を取り合う信号の役割を果たす。炎症性サイトカインは炎症を強め、発熱、組織の腫れ（浮腫）、機能障害などの症状を引き起こす。