

腸管出血性大腸菌の生態とその制御 — 病原因子と感染メカニズム —

小川 博美

The Ecology and Control of Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in Foods and Various Environmental Conditions — Virulence Profiles and Mechanism of Infection —

HIROMI OGAWA

(Received Sept. 30, 2004)

はじめに

食の安全確保にはHACCPシステムによる「農場から食卓」(From Farm to Table)までの一貫したリスク管理が重要となっている。動物由来の腸管出血性大腸菌O157やサルモネラなどのリスクアセスメントには、その病原菌の出現率や各種環境下での消長等を生態学的に把握することが必須課題となる。腸管出血性大腸菌の出現、分布及び動物、環境、食品中での挙動、消長等についてはすでに報告した[1]。本稿では腸管出血性大腸菌(enterohaemorrhagic *E. coli*; EHEC)の病原因子プロフィール、感染メカニズムを中心に概説する。

1) 腸管出血性大腸菌(EHEC)の病原因子

EHECの病原性の強さは、保有する病原因子とその発現度合により決定される。2001年、O157の全DNA構造が相次いで解明され、染色体の総塩基数は全長5,498,450bpで、それ以外にpO157(92,720bp)、pOSAKA(3,303bp)のプラスミドを保有する[2-4]。O157の染色体は非病原性大腸菌に比較し、約20%(859,233 bp)も大きく、外来性遺伝子群の存在や新たに多くの病原性因子が報告されている[3, 4]。

志賀毒素産生大腸菌(shiga toxin-producing *E. coli*; STEC)がヒトに感染、溶血性尿毒症症候群(haemolytic uraemic syndrome; HUS)を起こすには、腸管内で増殖し腸管上皮細胞に付着、毒素の産生など宿主と病原体との感染応答(Host-pathogen response)が必要条件となる。単にベロ毒素産生能だけでなく、主要な病原因子(インチミン接着たんぱく質の分泌、溶血毒素の産生能)を保有することが不可欠である[5-8]。また、補助的な多くの因子とそれらを相互に調整する遺伝子群の発動によ

り、初めてEHECとしての病原性を発揮する[9-19]。

ベロ毒素産生性大腸菌の呼称は、世界的にはSTECと総称し、そのなかで腸管細胞付着障害因子(locus of enterocyte effacement; LEE)関連の主要病原因子を保有し、人に出血性腸炎やHUSを発症させるSTECを一般的にEHECと称している(表1)。

血清型O157も由来等により病原性の強さは異なる。毒素型にはstx1群でstx, stx1, stx1c, stx1d, stx2群でstx(2, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g)のバリエーションがある。病原性の強さは、①stx2単独またはstx2複合型、②stx1+stx2産生株、③stx1単独株の順といわれている[20-22]。これはstx2がstx1に比較して腎臓血管細胞への障害力は1,000倍も強くHUS発症率も高い[23-25]。

毒素型以外に環境条件によって同じ毒素型でも毒素産生量に差が認められている。同時に3種(例えば、stx1, stx2, stx2c)の毒素を産生する株も認められている[23, 26, 27]。患者由来O157株はその64%がstx2+stx2c産生株である[21, 28]。毒素型によるHUS移行の比率はstx1単独(3.7%)、stx2単独(54.9%)、stx1+stx2(9.3%)、stx2c(3.7%)、stx1+stx2c(25.4%)、stx2+stx2c(25.4%)の報告がある[23, 26, 29]。EHECはベロ毒素以外にYersinia属やEAggECが保有する耐熱性エンテロトキシンを保有する[30]。また、HUS移行に関与する要素は毒素型のほかにeaeA, ehxA遺伝子保有が必要であり、家畜、環境由来株はこれらのいづれかを有しないものが多い[31-35]。

2) 主要血清型の病原因子プロフィール

国内で発生したEHECの血清型は、O157:H7/H-(75.3%)、O26:H11/H-(18.8%)、O111:H-(2.0%)、その他3.9%となっている[36]。同じEHECにも進化過程で

表1 EHECの主要病原因子とその制御因子

	病原因子 Virulence	病原作用
主病原因子 Main Virulence	① <i>stx1, stx2</i> (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 Type III secretion system (TTSS) <i>eaeA</i> (インチミン), <i>Tir</i> <i>espA, B, E, D, F, H</i>	腸管粘膜への粘着, エフェクター分泌 接着蛋白, レセプター 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 <i>rpoS</i> (SOS; 耐ストレス因子), <i>ureA, C, D</i>	耐酸性(胃酸バリアー通過)
	③ Colicin D	他のフローラ制圧
	④ EAST1 (<i>astI</i>)	耐熱性エンテロトキシン
	⑤ EHEC factor for adherence (<i>efal</i>)	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 <i>espP, katP, etpD,</i>	プロテアーゼなど
制御因子 Regulator	① Quorum-sensing, <i>sdiA</i>	病原因子のグローバル制御
	② IHF (Integration host factor)	<i>ler</i> (orf1) 発現
	③ <i>Ler</i> (orf1), <i>pchA</i> (per), <i>sepL, csgD</i>	各種LEE等病原因子の発現

tir; translocated intimin receptor, *eaeA*; *E. coli* attaching and effacing antigen (LEE3)
rpoS; RNA polymerase sigma factor, *espA*; EPEC secreted protein
espP; a plasmidic serine protease, *katP*; periplasmic catalase-preoxidase
etp; EHEC type II secretion pathway, *pchA*; *perC* homologue

表2 主要血清型の病原因子プロファイル

病原因子	LEE *** 血清 型	LEE (+)				LEE (-)
		O157	Non-O157			
			O111	O26	O103	
ベロ毒素	C	Stx1, 2	Stx1, 2	Stx1, 2	Stx1	Stx1, 2
LEE(挿入部位) インチミン(型)	C	+(<i>selC</i>) +($\gamma 1$)	+(<i>pheU</i>) +($\beta 1/\gamma 2/\theta$)	+(<i>pheU</i>) +($\beta 1$)	+(<i>pheV</i>) +($\gamma 2/\epsilon$)	-
Secondary-LEE	C	+	-	-	-	-
Saa(STEC凝集接着)	C	-	-	-	-	++
e-hly (溶血毒)	P	++	++	++	-(α -hly)	++
リンパ球阻害(<i>lifA</i>)	P	-	++	++	.	.
HPI*	C	-	-	++	-	-
接着線毛	P	+(LP)	+(type I)	+(type I)	+(type I)	+(type IV)
<i>estI</i>	C	+	+	+	.	.
<i>etpD</i>	P	+	-	-	+	-
<i>espP</i>	P	++ (96%)	+(12%)	++ (60%)	-	+
<i>epeA</i>	P	-	-	-	-	+

*HPI; high pathogenic island (*Yersinia*属が保有する遺伝子*irp1/2, fyuA*を保有)

**主なLEE(-)血清型; O6, O23, O48, O91, O113, O123, O128, O139, O141, O146, O159, O174, O178, O181

***C; 染色体上に遺伝子保有, P; プラスミド上に遺伝子保有

病原因子の蓄積量は異なり, 大きくはO157とNon-O157の2群に大別される. その病原因子プロファイルを血清型別に5グループに分類して示した[37-62](表2).

O157はNon-O157群に比較し強い病原性を示す反面, 宿主側は強い生体刺激により, 早く防御抗体を産生するため腸管からの除菌も早い. 一方, O26は*Yersinia*属が保有する高病原遺伝子群 (high pathogenic island; HPI) を保有しリンパ球阻害作用が強い[37, 38]. このため比較的病原性は弱い幼児などでは長期間保菌され除菌困難な例が多い. 接着因子としてO157は病原大腸菌 (enteropathogenic *E. coli*; EPEC) が保有する結束線毛 (bundle-forming-pili; *bfp*) やType I線毛を保有しないが, 類似のlong polar fimbriae (*lpfA*) や*tox B, efa1, pchA*

を保有する[44-46, 48, 63, 65, 66]. さらに最近の全遺伝子解析の結果, O157はサルモネラが保有するSPI-1に類似した二次LEE (*epr, epa, eiv*) や*nleA, tagA*, 尿路病原大腸菌 (uropathogenic *E. coli*; UPEC) の保有する病原遺伝子 (*prnA-modD-ye73-fepC*) も保有する[67-70]. ソルビット分解(+)株は*cdt* (cytolethal distending toxin) 毒素を産生する[71].

O113, O91に代表されるLEE(-)群のEHECは, 接着因子としての*eaeA*を保有しないが, これらの機能を補完する接着因子等 (*saa, typeIV*線毛 (*pil I~V*), *epeA*) を保有しHUSを発症させる能力がある[37, 40-47, 71, 72]. このようにEHECは進化過程で病原因子の蓄積量に違いがあり, 各血清型により病原因子プロファイル, 感染力

も異なる。Karmaliらは、これら病原因子プロファイルと血清型を血清病原型 (seropathotype) で A ~ E の 5 型に分類している [73]。

3) 人への感染成立

感染の成立には、①感染源の存在、②感染経路の成立、③宿主 (人) が感染必要菌量を経口的に摂取することが必須となる。また、平面的モデルでみると、①環境、食品中の病原体汚染菌量、②宿主の感受性 (体力)、③摂取 (暴露) 菌量に影響される。そのため感染予防にはこれらの条件を遮断、縮小することが基本となる (図 1)。

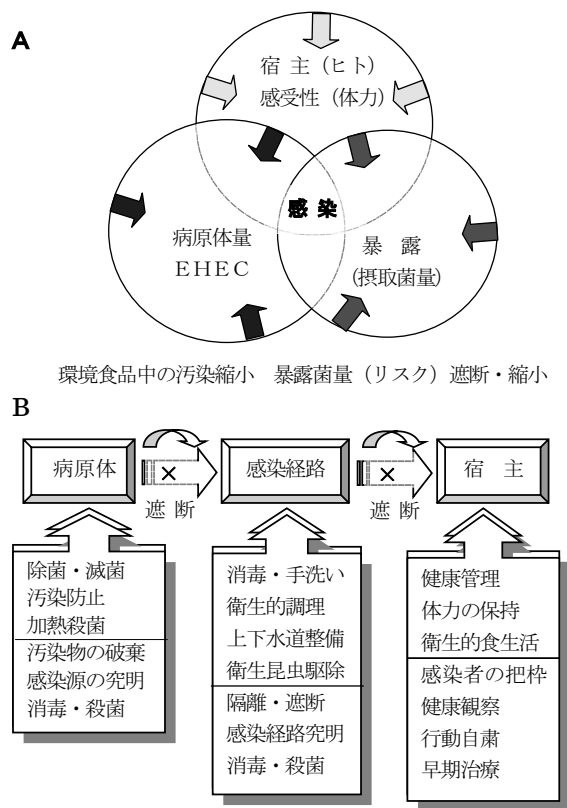


図 1 感染成立と防止対策
平面的 (A)、直線的 (B) 感染成立モデル

(1) 感染源 (原因食品)

EHECの潜伏時間が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。集団事例では多くの食品や飲料水などが原因食品として報告されている。イギリスの散発事例では607例中、牛乳240例、冷凍肉225例、バター175例、旅行100例、牧場訪問87例が報告されている [74]。アメリカではハンバーガーなど食肉が最も多く、ついでアップルサイダーなどの酸性食品、果物、野菜サラダ、ヨーグルト、飲料水となっている [75]。日本では多様な食品が原因食となっている [76]。

以下に報告された主要な原因食を列挙した。①食肉及びその加工品 (ハンバーガー、焼肉、牛レバー、ホルモン、鹿肉、ミンチ、ウインナーソーセージ、サラミソーセージ [77-82]。②乳及びその加工品 (生乳、ヨーグルト) [83-85]。③飲料水、その他飲料 (上水、井戸水、アップルジュース、アップルサイダー) [86-94]。④生食用野菜、果実、その他食品 (レタスサラダ、カイワレ、アルファルファー、オカカサラダ、メロン、スイカ、キャベツサラダ、パセリ、和風キムチ、イクラ、冷やし日本そば、ポテトサラダ、カブの浅漬、マグロ、白菜漬) [95-112]。⑤学校給食 (冷麺、カイワレ大根、サラダ) [76, 113-120]。⑥その他 (湖水での水泳、カーペット、砂場、ガーデニング有機肥料、観光牧場での動物との接触) [74, 121-134]。

(2) 感染経路

感染経路は大部分が二次汚染した食品や飲料水、加熱不足の調理食品等による経口感染である。暴露された集団が大きい場合、広域的、爆発的発生となる。また、本菌は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 [135]。そのため集団、散発事例では、4%~15%家族内で二次感染がみられる [136]。まれに尿路感染によるHUSの報告もみられる [137-139]。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、有症排菌者の衛生管理 (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 [140, 141]。

(3) 経口的摂取と感染成立

EHECや組織侵入性大腸菌 (enteroinvasive *E. coli*; EIEC) では、他の病原大腸菌の発症菌量が10(6) CFU/人に対し、赤痢菌と同じ10~100 CFU/人で感染が成立する [142]。耐熱性などの物理化学的抵抗性は、正常な大腸菌と大差がなく75℃、1分以上の加熱で死滅するが、不十分な加熱調理や二次汚染した生野菜、果物、サラダなどの非加熱生食食品の摂取が原因となる。食品中にわずかに残存したEHECは、耐酸性適応性 (*rpoS*, *ureC*) が強く、胃酸 (pH3~4) のバリアーを潜り抜け腸管に達し、至適発育環境 (pH, 胆汁酸濃度, ガス濃度, 温度など) で増殖する [143-145]。各種環境シグナルを受け各種病原遺伝子が発現し感染が成立する [9, 10, 146-150]。次にその主な過程を示す。

(a) 大腸に到達すると特殊なバクテリオシン (コリシン D) を産生しながら増殖し、他の細菌を制圧し、主要フローラとなる [151, 152]。さらに、毒素ファージを放出し感受性の正常大腸菌に感染させ腸管内へ毒素を放出する [153]。

(b) 特殊な線毛やたんぱく質分解酵素等を分泌して粘

液層を通過し、腸管粘膜のバイエル板等のリンパ小胞をターゲットに初期付着する [47, 154-165].

(c) *bfp*を有しないO157は凝集線毛 (*curli*), long polar line毛や外膜蛋白質 (*ompA*) などで菌塊状 (biofilm) に腸管粘膜上に凝着する [65, 166-173].

(d) 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 [171-179]. まず *eaeA* 遺伝子が発現しインチミン (接着たんぱく質) をはじめ各種接着物質 (*espA*, *tox B*, *efal*) が分泌される [169, 180-185].

(e) 同時に分泌したインチミン (接着蛋白) は、腸管上皮細胞表面のヌクレオリンと自ら産生し上皮細胞に注入したレセプター, *tir* に吸着する. 注入された *tir* は標的細胞内のタリン, コートアクチンと結合する [169, 186-189]. さらに *espA*, *espD*, *espF* 等のエフェクター (宿主細胞移行蛋白質) や *efa-1*, *nleA* 等を分泌し宿主の感染防御機構を回避し定着する [68, 180, 183, 190-200].

(f) これらの過程により腸管上皮細胞は、接着障害病変 (attaching effacing lesions; A/E) を起し、同時に感染細胞内の複雑なシグナル伝達や関連するアダプターたんぱく質 (WASP, WIP, Arp2/3等) の連鎖的結合により、アクチン蛋白の析出が起こる [196-198]. 菌体は腸管粘

膜細胞の台座様構造 (actin pedestal formation) 上に固定される [169, 192, 201, 202].

(g) 同時に主病原因子であるペロ毒素 (*stx1*, 2) が分泌、吸収され、上皮細胞は蛋白合成機能が阻害され死滅、脱落し出血性下痢を起こす [203]. ペロ毒素はLPS, Flagellinとともに腸管上皮細胞, マクロファージに作用して各種サイトカイン, ケモカイン (IL-8, TNF- α 等) の分泌を誘発する [204-207]. また, 分泌されたサイトカインは毒素のレセプターであるGb3 (globotriaosylceramide) の分泌をさらに加速させて, 毒素の吸収や炎症反応を増幅させる [208-214]. また, ペロ毒素は腸管上皮細胞やリンパ球, マクロファージに自発的細胞死 (apoptosis) 作用を示す [215-220].

(h) 好中球やその生成物 (サイトカイン) は, ペロ毒素の産生を刺激増幅する. また, O157は上皮細胞の産生する γ -インターフェロンを破壊する機能も有する [211, 221, 222].

(i) ペロ毒素が高濃度に産生されて生体に吸収されると, 血管, リンパ管を通じて腎臓, 脳に達し, 蛋白合成阻害作用によりHUSや血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP), 脳症を惹起する [210, 223, 224].

表3 モデル式による赤痢菌, O157, EPECの暴露菌量 (N) と感染確率 (Pi)

菌種	パラメーター ($\alpha, \beta / r$)**	暴露菌量と感染確率			N ₅₀ CFU/人	文献
		β -poisson / exponential*	10 ²	10 ⁴		
<i>Shigella spp.</i>	$P_i = 1 - (1+N/42.86)^{-0.210}$		0.233	0.682	0.879	1,120 Hass [242]
<i>Shigella spp.</i>	$P_i = 1 - (1+N/15.85)^{-0.162}$		0.276	0.648	0.833	1,127 Crockett [243]
<i>Shigella spp.</i>	$P_i = 1 - (1+N/3.45)^{-0.248}$		0.570	0.862	0.956	53 Rose [244]
<i>Shigella dysenteriae</i>	$P_i = 1 - (1+N/100)^{-0.50}$		0.293	0.901	0.990	300 Hass [245]
<i>Shigella dysenteriae</i>	$P_i = 1 - (1+N/9.16)^{-0.157}$		0.322	0.667	0.838	749 Powell [246]
<i>Shigella dysenteriae</i>	$P_i = 1 - (1+N/21.16)^{-0.28}$		0.387	0.822	0.951	230 Holcomb [247]
<i>Shigella flexneri</i> 2a	$P_i = 1 - (1+N/2,000)^{-0.20}$		0.010	0.301	0.712	62,000 Hass [248]
<i>Shigella flexneri</i> 2a	$P_i = 1 - (1+N/284.3)^{-0.143}$		0.042	0.401	0.689	35,930 Teunis [249]
<i>Shigella flexneri</i>	$P_i = 1 - (1+N/83.46)^{-0.24}$		0.172	0.684	0.895	1,400 Holcomb [247]
<i>E. coli</i> O157	$P_i = 1 - (1+N/42.86)^{-0.210}$		0.233	0.682	0.879	1,120 Hass [242]
<i>E. coli</i> O157	$P_i = 1 - (1+N/8,722.5)^{-0.221}$		0.025	0.155	0.650	19,200 Powell [246]
<i>E. coli</i> O157	$P_i = 1 - (1+N/2.47)^{-0.267}$		0.630	0.891	0.968	31 Cassin [250]
<i>E. coli</i> O157	$P_i = 1 - (1+N/19,136)^{-0.49}$		0.003	0.186	0.857	596,000 Hass [251]
<i>E. coli</i> O157	$P_i = 1 - (1+N/363)^{-0.49}$		0.112	0.806	0.979	1,130 Cockett [243]
<i>E. coli</i> O157	$P_i = 1 - (1+N/191,000)^{-0.49}$		0.000	0.025	0.592	59,500 Watanabe [252]
<i>E. coli</i> O157	$P_i = 1 - (1+N/125)^{-0.185}$		0.103	0.530	0.810	5,170 FSIS [240]
<i>E. coli</i> O157 (子供)	$P_i = 1 - (1+N/1.442)^{-0.0844}$		0.302	0.526	0.679	5,320 Teunis [253]
<i>E. coli</i> O157 (成人)	$P_i = 1 - (1+N/1.001)^{-0.0496}$		0.205	0.367	0.496	1.18E+06 Teunis [253]
EPEC	$P_i = 1 - (1+N/3,112,348)^{-0.221}$		0.000	0.001	0.060	6.85E+07 Powell [246]
EPEC	$P_i = 1 - (1+N/1,800,000)^{-0.178}$		0.000	0.000	0.076	8.6E+07 Hass [242]
EPEC O111/O55	$P_i = 1 - (1+N/11,456)^{-0.175}$		0.002	0.104	0.544	2.55E+06 Hass [254]
EPEC	$P_i = 1 - (1+N/161,000)^{-0.171}$		0.000	0.010	0.286	9.3E+06 Rose [255]
EPEC	$P_i = 1 - (1+N/1,870,000)^{-0.18}$		0.000	0.010	0.074	8.6E+07 Hass [242]
<i>Shigella dysenteriae</i>	$P_i = 1 - \exp(-0.0002052 \times N)$		0.202	0.872	1.000	3,378 Powell [246]
<i>Shigella flexneri</i> 2a	$P_i = 1 - \exp(-0.000001101 \times N)$		0.000	0.001	0.104	6.3E+06 Teunis [249]
<i>E. coli</i> O157	$P_i = 1 - \exp(-0.0050125 \times N)$		0.394	1	1	139 Nauta [256]
<i>E. coli</i> O157	$P_i = 1 - \exp(-0.0094 \times N)$		0.609	1	1	74 Havelaar [257]
EPEC	$P_i = 1 - \exp(-4.070E-10 \times N)$		0.000	0.000	0.001	1.7E+09 Powell [246]

* ; モデル ; $P_i = 1 - (1+N/\beta)^{-\alpha}$ (β -poisson), ; $P_i = 1 - \exp(-r \times N)$ (exponential)

** ; N ; 暴露 (摂取) 菌量 (CFU/人), P_i ; 感染確率, N₅₀ ; 50%感染必要菌量

(j) 生体側の生体防御機構は、感染初期に自然免疫 (innate immune responses) が菌体リポ多糖体 (lipopolysaccharide; LPS) やFlagellinをToll様レセプター (toll-like-receptor; TLR4, TLR5) で感知しマクロファージの活性化, 好中球の遊走, サイトカインネットワークの発動が起こる. 次いでT細胞 (細胞性免疫; Th1) の分化, インターフェロンの分泌など消炎反応が旺盛となる [194, 225-228].

(k) 5~6日経過すると獲得 (体液) 免疫が作動し始め, 各種病原因子 (ペロ毒素, LPS, インチミンなど) に対するIgM抗体の産生, IgA抗体の分泌により消炎と排菌作用が始まり回復に向かう [229-235].

(4) 感染必要菌量 (暴露菌量と感染確率)

O157はヒトからヒト (person to person) への二次感染を起こし, 赤痢菌とほぼ同じ10~100 CFU/ヒトの暴露菌量で感染が成立する [142, 236-239]. 暴露菌量 (N) と発症確率 (Pi) の関係は, 各種のDose-Responseモデルでリスクアセスメントが行なわれている [240, 241]. 表3に主なモデルによる報告を取りまとめた [240, 242-257].

原因となった食品中のO157菌量を見ると, ハンバーガーによる9例では<13~675 CFU/45g, その時の*E. coli* MPNは15/gとなっている [248, 257-259]. 牛肉の事例では100~1,000 CFU/gの報告がある [260]. 乾燥肉の事例では, 3~93 CFU/g, 発症率23.1%となっている [251]. 国内の集団事例 (発症率14%) で原因サラダ中の菌量は4~18 CFU/100gであり, 推定摂取菌量は平均11~50 CFU/ヒトの報告がある [120]. また, メロンによる事例 (発症率77%) では, 43 CFU/g, 推定摂取菌量2,150 CFU/ヒトとの報告がある [261]. これらの報告からも感染必要菌量は, 小児で<100 CFU/人, 成人で<1,000 CFU/人と考えられている [247, 251, 253, 262, 263]. 小牛, 小羊やニワトリなど家畜の必要感染菌量は<300~<10,000 CFUの報告がある [264, 265].

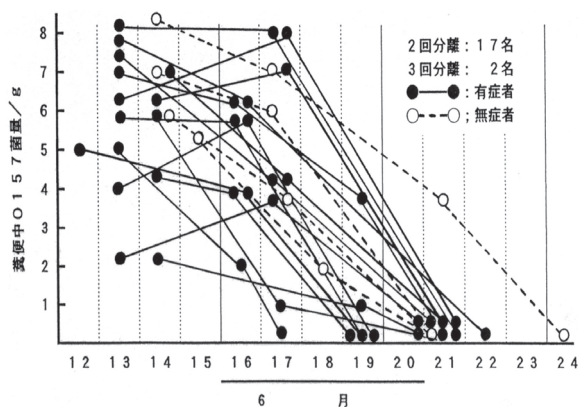


図2 O157: H7集団例 (1996年, 東城町)

このように少菌量で感染が成立する理由は, 大部分の一般細菌は胃酸により死滅するがEHECは耐ストレス因子 (耐酸性) を保有し, pH 1.5~2.0の胃酸バリアーを容易に通過し大腸に達し増殖する. そのため国際的な食肉の衛生基準はEHEC <1 CFU/25gの設定が多い [260]. 各種のリスク評価があるが, Monte-Carlo解析法による生野菜のリスク評価では, 使用する有機肥料中の許容EHEC生残菌量は<1 CFU/g (wet) と算出されている [142, 252, 254].

(5) 人感染時の排菌量, 排菌期間

感染時の排菌期間は血清型や宿主の年齢, 健康状態, 治療の有無などで異なる. O157無治療の場合, 32日以上排菌, 無治療でも有症の場合, 平均13日 (2~62日), 無症状の場合13%は, 32日間排菌するとの報告がある [266]. また, O157 (小学児童, 治療) の場合, 平均6日 (3~12日), O111 (園児, 治療) の場合, 平均10日 (4~54日), O26家庭内散発事例 (小学児童, 無治療) では平均40日の報告がある [119, 267].

このようにO111やO26は, O157に比較し長期間排菌する傾向があり, 除菌も困難な例が多い. 排菌量を経時的に測定できた県内の2集団事例を図2, 3に示した. 表4に人の排菌期間の報告例を取りまとめた [90, 119, 266-275].

(6) 臨床, 病勢症状

宿主の年齢や摂取菌量, 感染菌の毒力 (特に*stx2*) 等により異なるが, 一般的に小児から小学生低学年の場合発症率も高く, 下痢, 腹痛, 発熱を主症状として発症する. 初期はカゼ様症状であるが次第に下痢, 腹痛を呈し, 血便をもって受診するケースが多い. 潜伏期間は3~8日と長く, 少量の暴露菌量で感染することから感染源, 感染経路の特定が困難なケースが多い. 感染者の約5~15%はHUSを併発するケースがある [277-279].

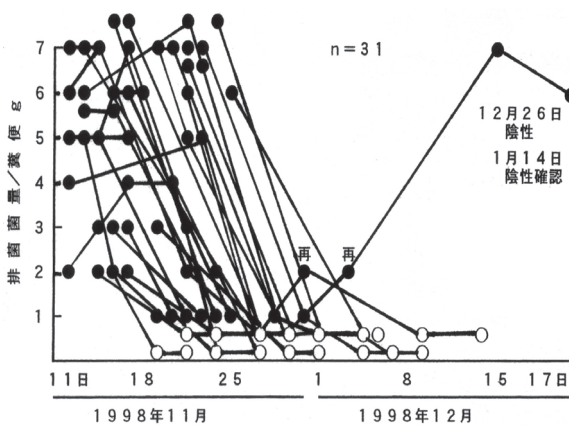


図3 O111: H-集団例 (1998年, 廿日市市)

表4 ヒト感染時の排菌期間

症状・血清型	条件	排菌期間	文献
子供 O157	治療	中央値17日 (2~62日)	Swerdlow [267]
子供 (1~4才) O157	記載なし	平均値25日 (11~41日)	PPHB* [268]
子供 (<1~8才) O157	生物製剤	中央値5日 (2~98日)	O'Donnell [269]
子供 (無投薬) O157	血便群 HUS群	平均値13日 (2~62日) 平均値21日 (5~124日)	Karch [270]
幼児 O157 (5才未満)	治療	平均値17日 (2~62日)	Belongia [271]
子供 O157	治療 無治療	平均値35.7日±12.4日 (SD) 平均値30.1日±13日 (SD)	Shah [272]
ディーケア (11才以上) O157	治療 無治療	平均値17.2日 (2~26日) 平均値14.3日 (1~39日)	Gouveia [273]
成人 O rough : H21	無治療	5ヶ月排菌 (毒素は6月検出)	Orr [274]
子供 O157	無治療	5日 (2~105日)	O'Donnell [269]
幼児 O157	治療	中央値29日 (11~57日)	Williams [275]
子供 (5才未満)	記載なし	中央値9日 (1~35日)	Olsen [90]
成人 (16~60才)		中央値7.5日 (2~36日)	
小学生 O157 (有症)	治療	平均値6日 (3~12日)	小川ら [119]
小学生 O26 (有症)	無治療	平均値40日 (1~40日)	杉村ら [266]
乳幼児 O111 (有症)	治療	平均値10日 (4~54日)	小川ら [未発表]

*PPHB: Population and public health branch

HUS発症の前駆所見は、堺市の252症例で得られた血液検査では①CRP>1.2mg/dl (正常値<0.2 mg/dl), ②白血球数1,100万/ml以上, ③発熱38℃以上との報告がある [280-286]. また, 4 病日時の糞便中毒素量が10倍減少する事例では, HUSへの移行が3.8倍多いとの報告がある [283]. 感染時の薬物治療は, その薬剤の種類, 投与時期によってはHUS移行へのリスクが高まる [288-289].

成人の場合, 全く無症状または軽い下痢で推移する場合が多く, 家庭内で小児への感染源となりうる.

ま と め

本稿では病原因子とそのプロファイル, 感染メカニズムについて取りまとめた. EHECの病原因子はその進化の過程でEPECなどの*Escherichia*属やその他菌種を越えた病原遺伝子の水平伝播 (horizontal gene transfer) による蓄積度合いにより多岐多様なプロファイルを示す. その中で主病原因子としてのstx産生能, 付着因子保有のほか, さまざまな副病原因子や制御因子を保有し, これらが相互に関連し病原性を発現する. STECが人に感染し, 重篤な症状を発揮するのは, O157:H7/H-でかつstx2+stx2c産生株の場合が最も多い. 現在行なわれている毒素型別法でstx2単独産生株として通常型別されている菌群には, 相当部分のstx2+stx2c産生株が含まれていると考えられる. リスク管理の面から今後は, これらを識別するサーベイランスが必要と考えられる. 感染メカニズムについても多くの報告で詳細な機構が明かにされている. 必要感染菌量は, 10~100 CFU/人と少なく, 強い耐酸性を示し, 感染が成立すると比較的長期間にわたり排菌を持続する. 従来知られていなかったこれらの

機構は, EHECの感染防止, 制御の面で重要な情報を与えている. 今後はこれらの情報をベースとして現在までに確立されてきたEHECの微生物学的制御法 (農場の衛生管理, 食肉加工, 加熱殺菌, 殺菌技術等) の確立・普及が最も重要課題と考えられる.

文 献

- [1] 小川博美 (2003): 広島県保健環境センター研究報告, **11**, 1-14.
- [2] 大西 真, 黒川 顕, 林 哲也 (2001): 蛋白質 核酸 酵素, **46**(12), 1862-1866.
- [3] Hayashi, T., Makino, K., Ohnishi, M. et al. (2001): DNA Res., **8**(1), 11-22.
- [4] Perna, N.T., Plunkett, G., Burland, V. et al. (2001): Nature, **410**(6825), 529-533.
- [5] Boerlin, P., McEwen, S.A., Boerlin-Petzold, F. et al. (1999): J. Clin. Microbiol., **37**(3), 497-503.
- [6] McNally, A., Roe, A. J., Simpson, S. et al. (2001): Infect. Immun., **69**(8), 5107-5114.
- [7] Law, D. (2000): J. Appl. Microbiol., **88**(5), 729-745.
- [8] Jelacic, J. K., Damrow, T., Chen, G. S. et al. (2003): J. Infect. Dis., **188**(5), 719-729.
- [9] Sperandio, V., Li, C. C. and Kaper, J. B. (2002): Infect. Immun., **70**(6), 3085-3093.
- [10] Sperandio, V., Torres, A. G., Grion, J.A. et al. (2001): J. Bacteriol., **183**(17), 5187-5197.
- [11] Yona-Nadler, C., Umanski, T., Aizawa, S. et al. (2003): Microbiology, **149**(4), 877-884.
- [12] Sircili, M. P., Walters, M., Trabulsi, L. R. et al. (2004): Infect. Immun., **72**(4), 2329-2337.

- [13] Elliott, S., Sperandio, V., Giron, J. A. et al. (2000): Infect. Immun., **68**(11), 6115-6126.
- [14] LeBlanc, J. J. (2003): Crit. Rev. Microbiol., **29**(4), 277-296.
- [15] Pradel, N., Ye, C., Livrelli, V. et al. (2003): Infect. Immun., **71**(9), 4908-4916.
- [16] Kanamaru, K., Kanamaru, K., Tatuno, I. et al. (2000): Biosci. Biotechnol. Biochem., **64**(11), 2508-2511.
- [17] Wagner, P. L., Neely, M. N., Zhang, X. et al. (2001): J. Bacteriol., **183**(6), 2081-2085.
- [18] Kresse, A. U., Beltrmetti, F., Muller, A. et al. (2000): J. Bacteriol., **182**(22), 6490-6498.
- [19] Umanski, T., Rosenshine, I. and Friedberg, D. (2002): Microbiology, **148**(9), 2735-2744.
- [20] Melton-Celsa, A. R. and O'Brien, D. (1998): In Kaper, J. B. and O'Brien, A. D. (ed): *E. coli* O157: H7 and other shiga toxin-producing *E. coli* strains. ASM press, Washington D.C. p. 121-128.
- [21] Schmidt, H., Scheef, J., Morabito, S. et al. (2000): Appl. Environ. Microbiol., **66**(3), 1205-1208.
- [22] Burk, C., Dietrich, R., Acar, G. et al. (2003): J. Clin. Microbiol., **41**(5), 2106-2112.
- [23] Friedrich, A. W., Bielaszewska, M., Zhang, W. L. et al. (2002): J. Infect. Dis., **185**(1), 74-84.
- [24] Tesh, V. L. (1998): Trends Microbiol., **6**(6), 228-233.
- [25] Leung, P. H. M., Peiris, J. S. M., Ng, W. W. S. et al. (2003): Appl. Environ. Microbiol., **69**(12), 7549-7553.
- [26] Teel, L. D., Melton-Celsa, A. R., Schmitt, C. K. et al. (2002): Infect. Immun., **70**(8), 4282-4291.
- [27] Furst, S., Scheef, J., Bielaszewska, M. et al. (2000): J. Med. Microbiol., **49**(4), 383-386.
- [28] Eklund, M., Leino, K. L. and Siitonen, A. (2002): J. Clin. Microbiol., **40**(12), 4585-4593.
- [29] Adwan, K., Abu-Hasan, N., Essawi, T. et al. (2002): J. Med. Microbiol., **51**(4), 332-335.
- [30] Yamamoto, T. and Taneike, I. (2000): FEBS Lett., **472**(1), 22-26.
- [31] Ritchie, J. M., Wagner, P. L., Acheson, D. W. K. et al. (2003): Appl. Environ. Microbiol., **69**(2), 1059-1066.
- [32] 成松浩志, 小林貴廣, 世古庄太ほか (2002): 日食微誌, **19**(1), 21-26.
- [33] 塚本定三, 山崎信二, 牧野壮一ら (2002): 感染症誌, **76**(3), 167-173.
- [34] Blanco, J., Blanco, M., Blanco, J. E. et al. (2003): Exp. Biol. Med., **228**(4), 345-351.
- [35] Djordjevic, S. P., Ramachandran, V., Bettelhei, K. A. et al. (2004): Appl. Environ. Microbiol., **70**(7), 3910-3917.
- [36] 国立感染症研究所 (2002): 病原微生物検出情報, **23**(6), 137-138.
- [37] Zhang, W. L., Kohler, B., Oswald, E. et al. (2002): J. Clin. Microbiol., **40**(12), 4486-4492.
- [38] Blanco, M., Blanco, J. E., Mora, A. et al. (2003): J. Clin. Microbiol., **41**(4), 1351-1356.
- [39] Oswald, E., Schmidt, H., Morabito, S. et al. (2000): Infect. Immun., **68**(1), 64-71.
- [40] Son, W. G., Graham, T. A. and Gannon, V. P. J. (2002): Clin. Diag. Lab. Immun., **9**(1), 46-53.
- [41] Nielsen, E. M. and Andersen, M. T. (2003): J. Clin. Microbiol., **41**(7), 2884-2893.
- [42] Ramachandran, V., Brett, K., Hornitzky, M. A. et al. (2003): J. Clin. Microbiol., **41**(11), 5022-5032.
- [43] Blanco, M., Blanco, J. E., Mora, A. et al. (2004): J. Clin. Microbiol., **42**(2), 645-651.
- [44] Blanco, J. E., Blanco, M., Alonso, M.P. et al. (2004): J. Clin. Microbiol., **42**(1), 311-319.
- [45] Klapproth, J. A., Scaletsky, I. C. A., McNamara, B. P. et al. (2000): Infect. Immun., **68**(4), 2148-2155.
- [46] Karch, H., Schubert, S., Zhang, D. et al. (1999): Infect. Immun., **67**(11), 5994-6001.
- [47] Paton, A. W., Woodrow, M. C., Doyle, R. M. et al. (1999): J. Clin. Microbiol., **37**(10), 3357-3361.
- [48] Paton, A. W. and Paton, J. C. (2002): J. Clin. Microbiol., **40**(1), 271-274.
- [49] Paton, A. W., Srimanote P., Woodrow, M. C. et al. (2001): Infect. Immun., **69**(11), 6999-7009.
- [50] Jenkins, C., Perry, N. T., Cheasty, T. et al. (2003): J. Clin. Microbiol., **41**(4), 1775-1778.
- [51] Srimanote, P., Paton, A. W. and Paton, J. C. (2002): Infect. Immun., **70**(6), 3094-3100.
- [52] Doughty, S., Sloan, J., Bennett-Wood, V. et al. (2002): Infect. Immun., **70**(12), 6761-6769.
- [53] Osek, J., Weiner, M. and Hartland, E. L. (2003): Vet. Microbiol., **96**(3), 259-266.
- [54] Frankel, G., Phillips, A.D., Rosenshine, I. et al. (1998): Mol. Microbiol., **30**(5), 911-921.
- [55] Torres, A. G., Giron, J. A., Perna, N. T. et al. (2002): Infect. Immun., **70**(10), 5419-5427.
- [56] Iyoda, S. and Watanabe, H. (2004): Microbiology, **150**(7), 2357-2371.
- [57] Roe, A. J., Currie, C., Smith, D. G. E. et al. (2001): Microbiology, **147**(1), 145-152.

- [58] Iida, K., Mizunoe, Y., Wai, S. N. et al. (2001): Clin. Diagn. Lab. Immunol., **8**(3), 489-495.
- [59] Brunder, W., Schmidt, H., Karch, H. et al. (1997): Mol. Microbiol., **24**(4), 767-778.
- [60] Welinder-Olsson, C., Badenfor, M., Cheasty, T. et al. (2002): J. Clin. Microbiol., **40**(3), 959-964.
- [61] Schmidt, H., Geitz, C., Tarr, P. I. et al. (1999): J. Infect. Dis., **179**(1), 115-123.
- [62] Bettelheim, K. A. (2003): Exp. Biol. Med., **228**(4), 333-344.
- [63] Enani, M., Nakasone, N., Honma, Y. et al. (1999): FEMS Microbiol. Lett., **179**(2), 467-472.
- [64] Szalo, I. M., Goffaux, F., Pirson, V. et al. (2002): Res. Microbiol., **153**(10), 653-658.
- [65] Cookson, A. L., Cooley, W. A. and Woodward, M. J. (2002): Int. J. Med. Microbiol., **292**(3-4), 195-205.
- [66] Nicholls, L., Grant, T. H. and Robins-Browe, R. M. (2000): Mol. Microbiol., **35**(2), 275-288.
- [67] Makino, S., Tobe, T., Asakura, H. et al. (2003): J. Clin. Microbiol., **41**(6), 2341-2347.
- [68] Gruenheid, S., Sekirov, I., Thomas, N. A. et al. (2004): Mol. Microbiol., **51**(5), 1233-1249.
- [69] Paton, A. W. and Paton, J. C. (2002): J. Clin. Microbiol., **40**(4), 1395-1399.
- [70] Ye, C. and Xu, J. (2001): J. Clin. Microbiol., **39**(6), 2300-2305.
- [71] Janka, A., Bielaszewska, M., Dobrindt, U. et al. (2003): Infect. Immun., **71**(6), 3634-3638.
- [72] Leyton, D. L., Sloan, J., Hill, R. E. et al. (2003): Infect. Immun., **71**(11), 6307-6319.
- [73] Karmali, M. A., Mascarenhas, M., Shen, S. et al. (2003): J. Clin. Microbiol., **41**(11), 4930-4940.
- [74] O'Brien, S. J., Adak, G. K. and Gilham, C. (2001): Emerg. Infect. Dis., **7**(6), 1049-1051.
- [75] Locking, M. E., O'Brien, S. J., Reilly, E. J. et al. (2001): Epidemiol. Infect., **127**(2), 215-220.
- [76] 伊藤 武, 甲斐明美 (1997): 食衛誌, **38**(5), 275-285.
- [77] 河野 誠, 相田 剛, 松野 桂 (2001): 食品衛生研究, **51**(9), 73-78.
- [78] 千葉県船橋保健所 (2001): 舟橋市におけるO157集団感染事例報告書. p.1-57.
- [79] Yamamoto, J., Ishikawa, A., Miyamoto, M. et al. (2001): Jpn. J. Infect. Dis., **54**(2), 88-89.
- [80] 森野吉晴, 山下晃司, 金澤祐子ほか (2000): 病原微生物検出情報, **21**(8), 164-165.
- [81] Rabatsky, T., Dingman, D., Marcus, R. et al. (2002): Emerg. Infect. Dis., **8**(5), 525-527.
- [82] Werber, D., Fruth, A., Liesegang, A. et al. (2002): J. Infect. Dis., **186**(3), 419-422.
- [83] 山下晃司, 金澤祐子, 上野美和ほか (2001): 日食微誌, **18**(4), 159-163.
- [84] Keene, W. E., Hedberg, K., Herriott, D. E. et al. (1997): J. Infect. Dis., **176**(3), 815-818.
- [85] Bielaszewska, M., Janda, J., Blahova, K. et al. (1997): Epidemiol. Infect., **119**(3), 299-305.
- [86] 城 宏輔 (1991): 臨床と微生物, **18**(4), 457-465.
- [87] 小山敏枝, 中村 勤, 林 恵美ほか (1999): 病原微生物検出情報, **20**(12), 298-299.
- [88] Yatuyanagi, J., Saito, S. and Ito, I. (2002): Jpn. J. Infect. Dis., **55**(5), 174-176.
- [89] Hoshina, K., Itagaki, A., Seki, R. et al. (2001): Jpn. J. Infect. Dis., **54**(6), 247-248.
- [90] Olsen, S. J., Miller, G., Kennedy, M. et al. (2002): Emerg. Infect. Dis., **8**(4), 370-375.
- [91] Swerdlow, D. L., Woodruff, B. A., Brady, R. C. et al. (1992): Ann. Intern. Med., **117**(10), 812-829.
- [92] Bopp, D. J., Sauders, B. D., Waring, A. L. et al. (2003): J. Clin. Microbiol., **41**(1), 174-180.
- [93] Lee, S. H., Levy, D. A., Graun, G. F. et al. (2002): MMWR Surveill Summ., **51**(8), 1-47.
- [94] Chalmers, R. M., Aird, H., Bolton, F. J. (2000): Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol., **29**(Suppl.), 124S-132S.
- [95] Rover, C. D. (1998): Food Control, **9**(6), 321-347.
- [96] 金子賢一 (1999): 食衛誌, **40**(6), 417-425.
- [97] Beuchat, L. R., Farber, J. M., Garrett, E. H. et al. (2001): J. Food Prot., **64**(7), 1079-1084.
- [98] 田崎達明 (2002): 病原微生物検出情報, **23**(6), 139-141.
- [99] 鈴木正弘, 北爪晴恵, 山田三紀子ほか (1999): 横浜市衛研年報, **38**, 59-61.
- [100] 米川雅一, 武士甲一, 池田徹也ほか (1998): 北海道公衆衛生学雑誌, **12**, 71-79.
- [101] 河本幸子, 神庭亜希子, 椿 明子ほか (1988): 第44回中国地区公衆衛生学会発表集, 24-25.
- [102] 牧野壮一, 朝倉 宏, 白幡敏一ほか (1997): 感染症誌, **71**(11), 1131-1136.
- [103] 上原怜子, 倉持一江, 赤坂 実 (2000): 病原微生物検出情報, **21**(12), 272-273.
- [104] 斎藤朝子, 黒澤 肇, 石川哲也ほか (1998): 病原微生物検出情報, **19**(3), 57-58.
- [105] 富田正章, 片山 淳, 岩崎 明ほか (1999): 病原微生物検出情報, **20**(5), 114-115.
- [106] 祖父江和文 (1998): 食衛誌, **39**(5), J390.
- [107] Breuer, T., Benkel, D. H., Shapiro, R. L. et al.

- (2001): *Emerg. Infect. Dis.*, **7**(6), 977-982.
- [108] Taormina, P. J., Beuchat, L. R. and Slutsker, L. (1999): *Emerg. Infect. Dis.*, **5**(5), 626-634.
- [109] NACMCF (1999): *Int. J. Food Microbiol.*, **52**(3), 123-153.
- [110] Acker, M. L., Mahon, B. E., Leahy, E. et al. (1998): *J. Infect. Dis.*, **177**(6), 1588-1593.
- [111] Hilborn, E. D., Mermin, J. H., Mshar, P. A. et al. (1999): *Arch. Intern. Med.*, **159**(15), 1758-1764.
- [112] 尾関由姫恵, 倉園貴至, 斎藤章暢ら (2003): *感染症誌*, **77**(7), 493-498.
- [113] Watanabe, Y., Ozasa, K., Mermin, J. H. et al. (1999): *Emerg. Infect. Dis.*, **5**(3), 424-428.
- [114] 梅迫誠一, 山本恭子, 森田陽子ほか (1995): *奈良衛研年報*, **29**, 54-61.
- [115] 堺市衛生研究所 (1996): *堺市衛研年報*, **14**, 1-37.
- [116] 岡山県 (1997): *岡山県邑久町及び新見市における腸管出血性大腸菌集団食中毒事件報告書*. p. 1-272.
- [117] 大阪市 (1996): *大阪市における病原大腸菌O157発生状況報告書*. p. 1-26.
- [118] 熊谷 学, 斎藤 幸一, 田頭 滋ほか (1996): *岩手衛研年報*, **39**, 39-40.
- [119] 小川博美, 竹田義弘, 佐々木実己子ほか (1997): *日食微誌*, **14**(2), 101-110.
- [120] 品川邦汎, 胡 東良, 吉田新二ほか (1997): *公衆衛生研究*, **46**(2), 104-112.
- [121] 山村朋子, 織田壽昭, 森谷健治ほか (1996): *食品衛生研究*, **46**(2), 89-95.
- [122] Friedman, M. S., Roels, T., Koehler, J. E. et al. (1999): *Clin. Infect. Dis.*, **29**(2), 298-2303.
- [123] Paunio, M., Pebody, R., Keskimaki, M. et al. (1999): *Epidemiol. Infect.*, **122**(1), 1-5.
- [124] Ackman, D., Marks, S., Mack, P. et al. (1997): *Epidemiol. Infect.*, **119**(1), 1-8.
- [125] Keene, W. E., McAnulty, J. M., Hoesly, F. C. et al. (1994): *N. Engl. J. Med.*, **331**(9), 579-584.
- [126] Cieslak, P. R., Barrett, T. J., Griffin, P. M. et al. (1993): *Lancet*, **342**(8867), 367.
- [127] 斎藤志保子, 八柳 潤, 木内 雄ほか (1998): *感染症誌*, **72**(7), 707-713.
- [128] 刑部陽宅, 平田清久, 田中大祐ほか (1998): *病原微生物検出情報*, **19**(1), 9-10.
- [129] CDC (2001): *MMWR*, **50**(15), 293-297.
- [130] Pritchard, G. C., Willshaw, G. A., Bailey, G. A. et al. (2000): *Vet. Rec.*, **147**(10), 259-264.
- [131] Chapman, P. A., Cornell, J., Green, C. (2000): *Epidemiol. Infect.*, **125**(3), 531-536.
- [132] Heuvelink, A. E., Heerwaarden, C., Zwartuis-Nahuis, J. T. et al. (2002): *Epidemiol. Infect.*, **129**(2), 295-302.
- [133] Crump, J. A., Sulka, A. C., Lanfer, A. J. et al. (2002): *N. Engl. J. Med.*, **347**(8), 555-560.
- [134] Payne, C. J. I., Petrovic, M., Roberts, R. J. et al. (2003): *Emerg. Infect. Dis.*, **9**(5), 526-530.
- [135] Ludwig, K., Bitzan, M., Karmali, M. A. et al. (2002): *J. Clin. Microbiol.*, **40**(5), 1773-1782.
- [136] Parry, S. M. and Salmon, R. L. (1998): *Emerg. Infect. Dis.*, **4**(4), 657-661.
- [137] Hogan, M. C., Gloor, J. M., Uhl, J. R. et al. (2001): *Am. J. Kidney Dis.*, **38**(4), E22.
- [138] Starr, M., Bennet-Wood, V., Bigham, A. K. et al. (1998): *Clin. Infect. Dis.*, **27**(2), 310-315.
- [139] Chiurchiu, C., Firrincieli, A., Santostefano, M. et al. (2003): *Am. J. Kidney Dis.*, **41**(1), E4.
- [140] SCIEH (2000): *Escherichia coli O157:H7*. Guidance notes series (GN5-02/2000), p. 1-4.
- [141] 東京都新たな感染症対策委員会監修 (2000): *東京都感染症マニュアル*. 東京都, p. 1-407.
- [142] Tuttle, J., Gomez, T., Doyle, M. P. et al. (1999): *Epidemiol. Infect.*, **122**(2), 185-192.
- [143] Takumi, K., Jonge, D. and Havelaar, A. (2000): *J. Appl. Microbiol.*, **89**(6), 935-943.
- [144] Yuk, H. G. and Marshall, D. L. (2004): *Appl. Environ. Microbiol.*, **70**(6), 3500-3505.
- [145] Heimer, S. R., Welch, R. A., Perna, N. T. et al. (2002): *Infect. Immun.*, **70**(2), 1027-1031.
- [146] Shin, R., Suzuki, M. and Morishita, Y. (2002): *J. Med. Microbiol.*, **51**(3), 201-206.
- [147] Ebel, F., Deibel, C., Kresse, A. et al. (1996): *Infect. Immun.*, **64**(11), 4472-4479.
- [148] Leenanon, B. and Drake, M. A. (2001): *J. Food Prot.*, **64**(7), 970-974.
- [149] James, B. W. and Keevil, C. W. (1999): *J. Appl. Microbiol.*, **86**(1), 117-124.
- [150] 本田武司 (2003): *日本細菌学雑誌*, **58**(3), 491-503.
- [151] Bradley, D. E. and Howard, S. P. (1991): *J. Can. Microbiol.*, **37**(1), 97-104.
- [152] Murinda, S. E., Roberts, R. F. and Wilson, R. A. (1996): *Appl. Environ. Microbiol.*, **62**(9), 3196-3202.
- [153] Gamage, S. D., Strasser, J. E., Chalk, C. L. et al. (2003): *Infect. Immun.*, **71**(6), 3107-3115.
- [154] Ebel, F., Podzadel, T., Rohde, M. et al. (1998): *Mol. Microbiol.*, **30**(1), 147-161.
- [155] Lyte, M. (2004): *J. Food Prot.*, **67**(5), 878-883.

- [156] Tu, X., Nisan, I., Yona, C. et al. (2003): *Mol. Microbiol.*, **47**(3), 595-606.
- [157] Crane, J. K., McNamara, B. P. and Donnenberg, M.S. (2001): *Cell. Microbiol.*, **3**(4), 197-211.
- [158] Viswanathan, V. K., Koutsouris, A., Lukic, S. et al. (2004): *Infect. Immun.*, **72**(6), 3218-3227.
- [159] Nagano, K., Taguchi, K., Hara, T. et al. (2003): *Microbiol. Immunol.*, **47**(2), 125-132.
- [160] Clarke, S. C., Haigh, R. D., Freestone, P. P. E. et al. (2003): *Clin. Microbiol. Rev.*, **16**(3), 265-378.
- [161] Grant, A. J., Farris, M., Alefounder, P. et al. (2003): *Mol. Microbiol.*, **48**(2), 507-521.
- [162] Smith, D. G. E., Naylor, S. W. and Gally, D.L. (2002): *Int. J. Med. Microbiol.*, **292**(3-4), 169-183.
- [163] Phillips, A. D., Navabpour, S., Hicks, S. et al. (2000): *Gut*, **47**(3), 377-381.
- [164] Fitzhenry, R. J., Pickard, D. J., Hartland, E. L. et al. (2002): *Gut*, **50**(2), 180-185.
- [165] Fitzhenry, R. J., Stevens, M. P., Jenkins, C. et al. (2003): *FEMS Microbiol.*, **218**(2), 311-316.
- [166] Nataro, J. P. and Kaper, J. B. (1998): *Clin. Microbiol. Rev.*, **11**(1), 142-201.
- [167] Saunders, J. R., Sergeant, M. J., McCarthy, A. J. et al. (1999): *In* Stewart, C. S. and Flint, H. I. (ed) *Escherichia coli* O157 in farm animals. CABI pub., p.1-25.
- [168] Donnenberg, M. S., Kaper, J. B. and Finlay, B. B. (1997): *Trends Microbiol.*, **5**(3), 110-114.
- [169] 児玉年央 (2002) : 日本臨床, **60**(6), 1101-1107.
- [170] Tremoulet, F., Duche, O., Namane, A. et al. (2002): *FEMS Microbiol.*, **215**(1), 7-14.
- [171] Torres, A. G. and Kaper, J. B. (2003): *Infect. Immun.*, **71**(9), 4985-4995.
- [172] Kim, S. H. and Kim, Y. H. (2004): *J. Vet. Sci.*, **5**(2), 119-124.
- [173] Goosney, D. L., DeVinney, R. and Finlay, B. B. (2001): *Infect. Immun.*, **69**(5), 3315-3322.
- [174] Anand, S. K. and Griffiths, M. W. (2003): *Int. J. Food Microbiol.*, **85**(1-2), 1-9.
- [175] Sperandio, V., Torres, A. G. and Kaper, J. B. (2002): *Mol. Microbiol.*, **43**(3), 809-821.
- [176] Sperandio, V., Torres, A. G., Javis, B. et al. (2003): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **100**(15), 8951-8956.
- [177] Sperandio, V., Li, C. C. and Kaper, J. B. (2002): *Infect. Immun.*, **70**(6), 3085-3093.
- [178] 戸邊 亨 (2004) : 臨床と微生物, **31**(3), 239-244.
- [179] Abe, H., Tatsuno, I., Tobe, T. et al. (2002): *Infect. Immun.*, **70**(7), 3500-3509.
- [180] Paton, A. W., Manning, P. A., Woodrow, M. et al. (1998): *Infect. Immun.*, **66**(11), 5580-5586.
- [181] Adu-Bobie, J., Frankel, G., Bain, C. et al. (1998): *J. Clin. Microbiol.*, **36**(3), 662-668.
- [182] Sinclair, J. F. and O'Brien, A. D. (2002): *J. Biol. Chem.*, **277**(4), 2876-2885.
- [183] Sekiya, K., Ohishi, M., Ogino, T. et al. (2001): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **98**(20), 11638-11643.
- [184] Tatsuno, I., Horie, M., Abe, H. et al. (2001): *Infect. Immun.*, **69**(11), 6660-6669.
- [185] Stevens, M. P., Diemen, P. M., Frankel, G. et al. (2002): *Infect. Immun.*, **70**(9), 5158-5166.
- [186] Cantarelli, V. V., Takahashi, A., Yanagihara, I. et al. (2001): *Cell. Microbiol.*, **3**(11), 745-751.
- [187] Cantarelli, V., Takahashi, A., Akeda, Y. et al. (2000): *Infect. Immun.*, **68**(1), 382-386.
- [188] Sinclair, J. F. and O'Brien, A. D. (2002): *J. Biol. Chem.*, **277**(4), 2876-2885.
- [189] Morabito, S., Tozzoli, R., Oswald, E. et al. (2003): *Infect. Immun.*, **71**(6), 3343-3348.
- [190] Liu, H., Magoun, L., Luperchio, S. et al. (1999): *Mol. Microbiol.*, **34**(1), 67-81.
- [191] Hartland, E., Batchelor, M., Delahay, R. M. et al. (1999): *Mol. Microbiol.*, **32**(1), 151-158.
- [192] DeVinney, R., Puente, J. L., Gauthier, A. et al. (2001): *Mol. Microbiol.*, **41**(6), 1445-1458.
- [193] McNamara, B. P., Koutsouris, A., O'Connell, C. B. et al. (2001): *J. Clin. Invest.*, **107**(5), 621-629.
- [194] 櫻井 純, 本田武司, 小熊恵二編 (2002) : 細菌毒素ハンドブック. サイエンスフォーラム, p. 531-542.
- [195] 阿部章夫 (2002) : 細胞工学, **21**(2), 157-161.
- [196] Goosney, D. L., DeVinney, R. and Finlay, B. B. (2001): *Infect. Immun.*, **69**(5), 3315-3322.
- [197] Lommel, S., Benesch, S., Rohde, M. et al. (2004): *Cell. Microbiol.*, **6**(3), 243-254.
- [198] Campellone, K. G., Robbins, D. and Leong, J. M. (2004): *Dev. Cell*, **7**(2), 217-228.
- [199] Viswanathan, V. K., Koutsouris, A., Lukic, S. et al. (2004): *Infect. Immun.*, **72**(6), 3218-3227.
- [200] Morabito, S., Tozzoli, R., Oswald, E. et al. (2003): *Infect. Immun.*, **71**(6), 3343-3348.
- [201] Kresse, A. U., Guzman, C. A. and Ebel, F. (2001): *Int. J. Med. Microbiol.*, **291**(4), 277-285.
- [202] Gruenheid, S., DeVinney, R., Bladt, F. et al. (2001): *Nat. Cell Biol.*, **3**(7), 856-860.
- [203] Proulx, F., Seidman, E. G. and Karpman, D. (2001): *Pediatr. Res.*, **50**(2), 163-171.
- [204] Proulx, F., Toledano, B., Phan, V. et al. (2002):

- Pediatr. Res., **52**(6), 928-934.
- [205] Rogers, T. J., Paton, A. W., McColl, S. R. et al. (2003): *Infect. Immun.*, **71**(10), 5623-5632.
- [206] Berin M. C., Darfeuille-Michaud, A., Egan, L. J. et al. (2002): *Cell. Microbiol.*, **4**(10), 635-647.
- [207] Dahn, S., Busuttil, V., Imbert, V. et al. (2002): *Infect. Immun.*, **70**(5), 2304-2310.
- [208] Suzuki, K., Tateda, K., Matumoto, T. et al. (2000): *J. Med. Microbiol.*, **49**(10), 905-910.
- [209] Foster, G. H., Armstrong, C. S., Sakira, R. et al. (2000): *Infect. Immun.*, **68**(9), 5183-5189.
- [210] Hurley, B. P., Thorpe, C. M. and Acheson, D. W. K. (2001): *Infect. Immun.*, **69**(10), 6148-6155.
- [211] Wagner, P. L., Acheson, D. W. K. and Waldor, M. K. (2001): *Infect. Immun.*, **69**(3), 1934-1937.
- [212] 中根明夫, 佐々木早苗 (2002): *日本臨床.*, **60**(6), 1089-1094.
- [213] Taneike, I., Zhang, H. M., Wakisaka-Saito, N. et al. (2002): *FEBS Lett.*, **524**(1-2), 219-224.
- [214] Eisenhauer, P. B., Chaturvedi, P., Fine, R. E. et al. (2001): *Infect. Immun.*, **69**(3), 1889-1894.
- [215] Kodama, T., Nagayama, K., Yamada, Y. et al. (1999): *Med. Microbiol. Immun.*, **188**(2), 73-78.
- [216] Foster, D. B., Abul-Milh, M., Huesca, M. et al. (2000): *Infect. Immun.*, **68**(6), 3108-3115.
- [217] Marcato, P., Mulvey, G. and Armstrong, G. D. (2002): *Infect. Immun.*, **70**(3), 1279-1286.
- [218] Jones, N. L., Islur, A., Haq, R. et al. (2000): *Gastrointest. Liver Physiol.*, **278**(5), G811-G819.
- [219] Fujii, J., Matsui, T., Heatherly, D. P. et al. (2003): *Infect. Immun.*, **71**(5), 2724-2735.
- [220] Nakao, H. and Takeda, T. (2000): *J. Natural toxins*, **9**(3), 299-313.
- [221] Ceponis, P. J., McKay, D. M., Ching, J. C. et al. (2003): *Infect. Immun.*, **71**(3), 1396-1404.
- [222] Donohue-rolfe, A., Kondova, I., Oswald, S. et al. (2000): *J. Infect. Dis.*, **181**(5), 1825-1829.
- [223] Louise, C. B. and Obring, T. G. (1995): *J. Infect. Dis.*, **172**(5), 1397-1401.
- [224] Loo, D. M. W. M., Heuvelink, A. E., Boer, E. et al. (2001): *J. Infect. Dis.*, **184**(4), 446-450.
- [225] Martin, J. and Blaser, M. D. (ed) (2002): *Infections of the Gastrointestinal tract*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 1-1319.
- [226] Berin, M. C., Darfeuille Michaud, A., Egan, L. J. et al. (2002): *Cell. Microbiol.*, **4**(10), 635-648.
- [227] Berkes, J., Viswanathan, V. K., Savkovic, S. D. et al. (2003): *Gut*, **52**(3), 439-451.
- [228] Menge, C., Stamm, I., Van Diemen, P. M. et al. (2004): *J. Med. Microbiol.*, **53**(6), 573-579.
- [229] Ludwig, K., Bitzan, M., Bobrowski, C. et al. (2002): *J. Infect. Dis.*, **186**(4), 556-559.
- [230] Ludwig, K., Sarkim, V., Bitzan, M. et al. (2002): *J. Clin. Microbiol.*, **40**(5), 1773-1782.
- [231] Jenkins, C., Chart, H., Smith, H. R. et al. (2000): *J. Med. Microbiol.*, **49**(1), 97-101.
- [232] Li, Y., Frey, E., Mackenzie, A. M. et al. (2000): *Infect. Immun.*, **68**(9), 5090-5095.
- [233] 足立枝里子, 吉野健一, 竹田多恵 (1999): *感染症誌*, **73**(8), 772-777.
- [234] Chart, H., Cheasty, T. and Willshaw, G. A. (2002): *J. Med. Microbiol.*, **51**(12), 1050-1054.
- [235] Ludwig, K., Grabhorn, E., Bitzan, M. et al. (2002): *Pediatr. Res.*, **52**(2), 307-313.
- [236] Phillips, C. A. (1999): *J. Sci. Food Agric.*, **79**(11), 1367-1381.
- [237] Buchanan, R. L. and Doyle, M. P. (1997): *Food Technol.* **51**(10), 69-75.
- [238] Paton, J. C. and Paton, A. W. (1998): *Clin. Microbiol. Rev.*, **11**(3), 450-479.
- [239] Griffin, P. M. and Tauxe, R. V. (1991): *Epidemiol. Rev.*, **13**, 60-98.
- [240] Food Safety and Inspection service (2002): *Technical report: Office of Public Health and Science*. p. 1-40.
- [241] Coleman, P., Ebel, E., Powell, M. et al. (1998): *FSIS, Washington*. p. 1-1~A-14.
- [242] Hass, C. N. (1999): *Risk Analysis*. **19**(6), 1205-1214.
- [243] Crockett, C. S., Hass, C. N., Fazil, A. et al. (1996): *Int. J. Food Microbiol.*, **30**(1-2), 87-99.
- [244] Rose, J. B., Lisle, J. T. and Hass, C. N. (1996): *In Hurst. C. J. (ed): Modeling disease transmission and its prevention by disinfection*. Cambridge Uni. Pub., New York, USA, p. 75-98.
- [245] Hass, C. N. (1983): *Am. J. Epidemiol.*, **118**(4), 573-582.
- [246] Powell, M. R., Ebel, E., Schlosser, W. et al. (2000): *Quant. Microbiol.* **2**(2), 141-163.
- [247] Holcomb, D. L., Smith, M. A., Ware, G. O. et al. (1999): *Risk Analysis*. **19**(6), 1091-1100.
- [248] Hass, C. N., Thayyar-Madabusi, A., Rose, J. B. et al. (2000): *Int. J. Food Microbiol.*, **56**(2-3), 153-159.
- [249] Teunis, P. F. M., Heijden, O. G., Giessen, J. W. B. et al. (1996): *RIVM Report*, 284550002, p. 1-87.
- [250] Cassin, M. H., Lammerding, A. M., Todd, E. C. D. et

- al. (1998): *Int. Food Microbiol.*, **41**(1), 21-44.
- [251] Hass, C. N., Rose, J. B. and Gerba, C. P. (1998): A quantitative risk assessment model for *Listeria monocytogenes* and *E. coli* O157: H7. IAMFES Meeting.
- [252] Watanabe, T., Sano, D. and Omura, T. (2002): *Water Sci. Technol.*, **46**(11-12), 325-330.
- [253] Teunis, P., Takumi, K. and Shinagawa, K. (2004): *Risk Analysis*, **24**(2), 401-407.
- [254] Hass, C. N., Rose, J. B. and Gerba, C. P. (1999): Quantitative microbial risk assessment. John Wiley and Sons, New York. p. 1-464.
- [255] Rose, J. B., Hass, C. N. and Gebra, C. P. (1995): *J. Food Safety*, **15**(2), 121-132.
- [256] Nauta, M. J., Evers, E. G. Takumi, K. et al. (2001): RIVM report 257851003, RIVM, Bilthoven. p. 1-169.
- [257] Havelaar, A. H., Nauta, M. J. and Jansen, J. T. (2004): *Int. J. Food Microbiol.*, **93**(1), 11-29.
- [258] Strachan, N. J., Fenlon, D. R. and Ogden, I. D. (2001): *FEMS Microbiol. Lett.*, **203**(1), 69-73.
- [259] Strachan, N. J., Dunn, G. M. and Ogden, I. D. (2002): *Int. J. Food Microbiol.*, **75**(1-2), 39-51.
- [260] ILSI Risk Science Institute Pathogen Risk Assessment Working Group (1996): *Risk Analysis*, **16**(6), 841-848.
- [261] Armstrong, G. L., Hollingsworth, J. and Morris, J. G. (1996): *Epidemiol. Rev.*, **18**(1), 29-51.
- [262] 内村真佐子, 小岩井健司, 岸田一則ほか (1997): 病原細菌検出情報, **18**(12), 309-310.
- [263] CAST (Council for Agricultural Science and Technology). (1994): Ames (IA): The council; Task force report No.122.
- [264] Crochett, C. S., Hass, C. N., Rose, A. et al. (1996): *Int. J. Food Microbiol.*, **30**(1-2), 87-99.
- [265] Wallace, J. S. (1999): The ecological cycle of *E. coli* O157: H7. In Stewart, C. S. and Flint, H. J. (ed), *Escherichia coli* O157 in farm animals. CABI, p. 195-223.
- [266] 杉村光永, 財間尚夫 (1999): 広島県公衆衛生検査, **5**, 47-50.
- [267] Swerdlow, D. L., Griffin, P. M. (1997): *Lancet*, **349**(9054), 744-755.
- [268] Population and Public Health Branch (2003): Canada Communication Disease Report, **29**(3), 21-28.
- [269] O'Donnell, J. M., Thornton, L., McNamara, E. B. et al. (2002): *Commun. Dis. Public Health*, **5**(1), 54-58.
- [270] Karch, H., Russmann, H., Schmidt, H. (1995): *J. Clin. Microbiol.*, **33**(6), 1602-1605.
- [271] Belongia, E. A., Osterholm, M. T., Soler, J. T. et al. (1993): *JAMA*, **269**(7), 883-888.
- [272] Shah, S., Hoffman, R., Shillam, P. et al. (1996): *Clin. Infect. Dis.*, **23**(4), 835-836.
- [273] Gouveia, S., Proctor, M. E., Lee, M. S. et al. (1998): *J. Clin. Microbiol.*, **36**(3), 727-733.
- [274] Orr, P., Milley, D., Colby, D. et al. (1994): *Clin. Infect. Dis.*, **9**(4), 796-797.
- [275] Williams, L. D., Patrick, M. A., Mamilton, S. et al. (1997): *Environmental Health*, **14**(May), p. 9-14.
- [276] Doyle, M. P. (1991): *Int. J. Food Microbiol.*, **12**(4), 289-302.
- [277] Su, C. and Brandt, L. J. (1995): *Ann. Intern. Med.*, **123**(9), 698-714.
- [278] Rowe, P. C., Orrbine, E., Lior, H. et al. (1998): *J. Pediatr.*, **132**(5), 777-782.
- [279] Ikeda, K., Ida, O., Kimoto, K. et al. (2000): *Epidemiol. Infect.*, **124**(3), 343-349.
- [280] Oshima, T. (1997): *Jpn. J. Antibiot.*, **50**(11), 855-861.
- [281] Cornick, N. A., Jelacic, S., Ciol, M. A. et al. (2002): *J. Infect. Dis.*, **186**(1), 57-63.
- [282] Bell, B. P., Griffin, P. M., Lozano, P. et al. (1999): *Pediatr.*, **100**(1), 1-6.
- [283] Buteau, C., Proulx, F., Chaibou, M. et al. (2000): *Pediatr. Infect. Dis.*, **19**(7), 642-647.
- [284] Kawamura, N., Yamazaki, T. and Tamai, H. (1999): *Pediatr. Int.*, **41**(2), 218-222.
- [285] Dundas, S., Todd, A., Stewart, A. I. et al. (2001): *Clin. Infect. Dis.*, **33**(1), 923-931.
- [286] Kimmitt, P. T., Harwood, C. R., Barer, M. R. et al. (2000): *Emerg. Infect. Dis.*, **6**(5), 458-465.
- [287] Wong, C. S., Brant, J. R. (2002): *JAMA*, **288**(24), 3111.
- [288] Wong, C. S., Jelacic, S., Habeeb, R. L. et al. (2000): *N. Engl. J. Med.*, **342**(26), 1930-1936.
- [289] 樋上 忍, 西本佳代, 川村智行ほか (1998): 感染症誌, **72**(3), 266-272.