総 説

志賀毒素産生性大腸菌の疫学

Epidemiology of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*

西川 禎一[†]・王 麗麗

(大阪市立大学大学院生活科学研究科)

Yoshikazu NISHIKAWA and Lili WANG

(Graduate School of Human Life Science, Osaka City University,
Sugimoto, Sumiyosi-ku, Osaka 558-8585; [†]Corresponding author)

はじめに

大腸菌 (*Escherichia coli*) は、1885年にその名のとおり Escherich によって初めて報告された細菌である。恒温動物の腸内に広く分布しており、ヒトにおいても出生と同時に大腸菌が腸管内へと急速に広がり数日で糞便 1 g 当たり 10^{11} にまで達する⁸⁹⁾。生後5日目ころにはビフィズス菌が優勢となって大腸菌は減少するが、糞便 1 g 当たり $10^8 \sim 10^9$ 程度のレベルで常在菌として定着する⁸⁹⁾。しかしながら、大腸菌の一部には特殊な病原因子によってヒトに下痢症を起こすものがあり、下痢原性大腸菌 (Diarrheagenic *E. coli*; 以後 DEC と略す) と呼ばれる。

DEC は、その病原機構に基づいて (1) 腸管病原性大腸菌 (Enteropathogenic *E. coli*; EPEC), (2) 腸管毒素原性大腸菌 (Enterotoxigenic *E. coli*; ETEC), (3) 志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin-producing *E. coli*; STEC), (4) 腸管侵入性大腸菌 (Enteroinvasive *E. coli*; EIEC), 以上4群に長らく大別されてきたが、その後 (5) 腸管凝集接着性大腸菌 (Enteragggregative *E. coli*; EAEC), (6) 分散接着性大腸菌 (Diffusely adherent *E. coli*; DAEC) を加えて6群に分けられている³⁸⁾。

STEC よりも腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic *E. coli*; EHEC) という呼称に馴染んでいる方が多いかもしれないが、STEC の中でヒトに出血性大腸炎 (Hemorrhagic colitis; HC) を起こすことが確認されたものが EHEC である。検査室で確認できるのは志賀毒素 (Shiga toxin; Stx) の産生や Stx 遺伝子の保有までであり、HC の原因となった記録が明確な血清型菌であれば EHEC と呼べるが、O157 や O26 あるいは O111 以外の血清型の場合は判断しきれないときもあり、STEC と呼ぶほうが間違いはない。腸粘膜への接着にかかわるインチミン遺伝

子 (*eae*) と Stx 遺伝子を併せ持っているのが EHEC という考え方もあるが⁵¹⁾、*eae* がなくても HC を起こした例が報告されており⁸⁾、STEC 分離の段階で EHEC か否か判定するのは難しい。本稿では STEC として一括することにする。

STEC の血清型 O157:H7 は1996年に全国各地で集団発生を起こし一般市民にも広く知られるところとなった。病原性大腸菌 (DEC に対するマスコミ用語) と言えば O157 というイメージが広く定着していたが、2011 年は富山県を中心に焼肉チェーン店で STEC O111 による集団発生が起こり、また同時期にドイツを中心とする欧州14カ国で *eae* 陰性の STEC O104:H4 による集団発生も報じられて、O157 以外の血清群の STEC (Non-O157 STEC) について関心が高まっている。そこで本稿では、STEC の血清型やその分布など疫学情報の紹介を目的に文献情報の整理を試みた。

1. 志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) の歴史

Konowalchuk らは、大腸菌にはペロ細胞を傷害する毒素 (ペロ毒素; verotoxin) を産生する株があることを発見し1977年に報告した⁴⁵⁾。その後、出血性下痢症例や腸炎罹患牛からペロ毒素産生性大腸菌 (Verotoxin-producing *E. coli*; VTEC) O26:H11 や O26:H21 の分離が報告された^{83, 85)}。これらの報告は、VTEC の病因学的重要性を示しているが大きく注目されるには至らなかった。

1982年に米国で起きた出血性大腸炎の集団発生事例は、「All blood, no stool」と称される特異な病像と致死率の高さが注意をひいた¹⁶⁾。原因菌として分離された EHEC O157:H7 がペロ毒素を産生したことから、本毒素も一気に注目を集めるところとなった。遡り調査によって1973年には米国で、1978年にはカナダと英国にも EHEC O157 が分布していたことがわかったが²⁸⁾、それ以前には存在しない新型菌と認識された。1983年に

[†] 連絡先

〒558-8585 大阪市住吉区杉本3-3-138

表1. STECの分類

I	血清型による2群に分類	
	O157 重症度も発生頻度も高い	
	Non-O157	
II	Karmaliの血清型を用いた疫学的分類 ⁴¹⁾	
A	O157:H7, O157:NM	重症度高く、発生頻度も高い。
B	O26:H11, O103:H2, O111:NM, O121:H19, O145:NM	重症度高いが発生頻度やや低い
C	O91:H21, O113:H21, H21のグループ	まれにHUSの散発例から検出されるが集団発生の頻度低い
D		下痢症から分離歴のある血清型
E		下痢症から分離歴のない血清型
III	Scheutetzの病原性による分類 ⁴⁸⁾	
1	HUSや集団発生を起こす	
2	ヒトの下痢症原因となる	
3	動物に関連しているがヒトに病原性がない	

は英国⁷⁹⁾、1987年にはベルギー⁶⁷⁾、そして1990年にはわが国でもO157による集団下痢症が発生し¹⁾、EHECという名はVTECという用語と渾然一体となって使われ広がった。

志賀赤痢菌1型が志賀毒素(Shiga toxin; Stx)を産生することは1903年には報告されていた⁵³⁾。O'Brienらは、新型毒素とされてきたペロ毒素が実は既に報告されていたStxファミリーに属するものであることを発見し^{58, 59, 77)}、VTEC感染症の特徴とされる溶血性尿毒症症候群(Hemolytic Uremic Syndrome; HUS)と志賀赤痢菌1型による感染症との共通性も認識されるに至った^{42, 59)}。今ではVTECよりもSTECという呼称が優先的に使用されつつある。標的細胞の名前を付けて毒素名とすること自体が異例でありStxという用語こそが使用されるべきと断言する毒素研究者もある。

2. STECの分類

1) 血清型による分類とその疫学

O157の流行を通じてStxは毒素として一躍脚光を浴びるところとなり、その産生菌であるSTECはEHECと同義的に使われることが少なくない。しかしながら、EHECはヒトの出血性大腸炎原因菌として確立された菌群に対して使用されるべきであり、一方、STECという呼称はStx産生菌であれば使用できるがヒトへの病原性を担保してはいない⁴⁸⁾。ここにSTEC分類の難しさが生じ、いくつかの考え方が提案されている^{41, 48)}(表1)。いずれにせよ、STECからEHECを識別できる完全な指標はなく、広く捕捉するという意味でSTEC全体を検出報告の対象とするほうが検査現場では簡明である。

STECを鑑別するうえで血清型別や病原因子検索の必要性は明らかであるが、O157と他の血清型菌を疫学的に比較すると血便やHUSの発症はO157感染者に顕著であり^{30, 48)}(表2)、発生頻度と重症度の高いO157だけを調べていてもSTEC感染症の多くを臨床的にはカバーできるとの認識が根強い。検査コストの問題もあって、散発症例の診断現場ではO157以外のSTECは看過されがちである。しかし、上述のようにO157以外のSTECの

表2. O157とNon-O157 STECの病原性の比較

	O157	Non-O157	文献番号
血便発症率	78%	54%	30
入院率	34%	8%	
HUS発症率	7%	0%	
入院率	42.0%	12.0%	48
HUS発症率	6.3%	1.7%	
致死率	0.6%	0.1%	

ほうが歴史的には古く、これらを見捨てる状況にないことは、O104やO111など昨年の集団事例が示しているとおりである。

国によって異なるがSTEC感染症の20~50%はO157以外の血清型菌によるものであり^{37, 51)}、Meadらによると、米国の1年当たりの推定STEC感染患者数11万人のうち、Non-O157 STECによるものが37,000人に達すると推定している⁴⁹⁾。欧米ではHUSの10~30%がO157以外の血清型によるという¹⁵⁾。2009年に米国疾病管理予防センターから出された勧告においても、O157用の選択分離培地で下痢患者便を培養し、O157様の細菌集落を検索すると同時にStxのスクリーニングを実施すること、Stxが陽性であるにもかかわらずO157が検出されない場合は検体か培養済みの培地あるいはO26やO111など主要なNon-O157 EHECの抗血清と反応した菌株を公的研究機関に送付することが推奨されている²⁷⁾。検査キットの開発により、培養せずにStxのみの検出で判断する傾向もあるが、これはかえって集団発生の発見などを遅延させるものとして、あくまでも培養との併用が勧められている^{17, 18)}。

病原因子に関する分子遺伝学的な解析は急速に進んでいるが、上記のように臨床検査の第一線では血清型別がいまだ簡便かつ重要な判断材料であることも明らかである。そこで本項ではO157以外のSTECについて、Betelheimの報告⁷⁾をベースに情報を追加、血清型を整理した(表3)。STECには500を超える血清型が報告されているが²⁹⁾、血便やHUSなどを起こすEHECとして認識されているのは50ほどとされている⁵¹⁾。しかし、血便の有無を問わずにHUSの原因として報告された

表3. Non-O157 STECの血清型と由来別分離数 (Bettelheimの報告⁷⁾ に追加)

O抗原	主なH抗原	患者	健康者	臨床情報なし	健康牛	病牛	牛肉	健康豚	病豚	豚肉	健康鶏	病鶏	鶏肉	健康羊	病羊	羊肉	食品	ヒト・ウシ・ヒツジ以外	合計	分離頻度の高い国	血便もHUSも報告がない血清型	文献
1	7, NM	22			7		2					4				1	1		36	Czech	11, 14, 88	
2	11, 27, NM	19		3	56	2	21	16		2		6		1	5	4	4		135	Canada	3, 5, 11, 13, 14, 43, 66, 88	
3		4			6		3											2	15		3, 13	
4		10			5									3				3	21		14	
5		17		5	21	5	1	1						23	3	2	2		80	Czech	5, 13, 14, 66, 82, 88	
6	16, 49	16		1	23		11	1		1				16		3	4		76	Australia	3, 11, 13, 14, 20, 87	
7		4			5		1											10	20		43, 76	
8	19, 9, 2, 11, 16, 30, NM	28	6	1	37	4	29	13	1	3		1		7	1	2	6		139	Argentina, Sweden,	3, 5, 11, 13, 14, 19, 39, 76, 80, 88	
9	10, 21	11	1		10		2	2						1		1	1	7	35	France	11, 43, 76	○
10					1		2												3		3	
11	30	5	1		3													1	10		20, 43, 76	
12		2																	2		2	
14		4																	4		14	
15		7	1	2	16	4	9	1				1		2		1	1		44	Finland	3, 66, 88	
16		3			2									4				1	10		82	
17		1			2													4	7			
18		7			2													5	14			
20	19, 30	9			10		1							3		2		8	33		11, 39, 43, 87	
21		2			1	1								3				11	18		13, 14	
22		15	2		41	2	11									9			80	New Zealand	14, 43, 88	
23		7			1													1	9			
25	11, 3, NM	9	5		2									2				5	23	Argentina, Australia, Belgium, Canada, Chile, Czech,	4, 5, 31	
26	11, 28, 34, NM	449	8	2	40	10	2	1						6		1	5		524	Denmark, Finland, Germany, Italy, Japan, New Zealand, Poland, Spain, UK, USA	11, 14, 20, 23, 30, 31, 39, 68, 80, 87	
27		1																4	5			
28		11			13	2												4	30		13, 14, 43	
29					1													1	2			
30		1												1	4			1	7	India	5	
31		1																1	2			
32		1																1	1			
35					1									1				3	6		19	
36		1			1													1	3			
38		3			7													1	11		14	
39		1			9													4	14			
40		3	1		2													5	11		76	
41	2	1																5	6		11	
42					1									1					2			
43		4			4													1	9		43	

表3. つづき

O抗原	主なH抗原	患者	健康者	臨床情報なし	健康牛	病牛	牛肉	健康豚	病豚	豚肉	健康鶏	病鶏	鶏肉	健康羊	病羊	羊肉	食品	ヒト・ウシ・ヒツジ以外	合計	分離頻度の高い国	血便もHUSも報告がない血清型	文献
44					1													1	2			
45		73			4		2								2			6	87	USA		3, 5, 14, 30
46	31	6			10													4	20			11, 14
48		4																	4	Australia		14
49		2			6									1				2	11			13, 14
50		6																	6			14
51		1			2													1	4			
52		4												3					7			14, 64
53		2			3														5			13, 14 (O53/O117を1株含む)
54	21	3																4	7	Czech, Germany, Italy, UK		80
55	7	22			3		3							3				2	33			3, 14, 39
56																		3	3			
57																		2	2			
58																		1	1			
60															2			4	14			5, 14
62		8																2	4			
63		3																4	3			14
64	25	1																4	5			11
65		2																7	9			
66		1																1	1			
68		7																1	11			
69	11, NM	9			3									1				3	17			4, 11, 20, 31
70		4			2													2	8			
71		3												2				4	9			
73		7			1														8			14
74		6			12													4	22			
75	8	9			1		2												46			5, 11, 14, 82
76	19	13			15													2	52	Germany		4, 11, 13, 87
77	41	14			5														24			11, 14
78	NM	3																9	12			80
79	14	4			4									2				2	12			11, 14
80	2, NM	5			5													4	14			39, 80
81		2			5													7	14			11, 13
82	8	2			22													9	33			13, 39, 43
83	NM	4																1	5			11, 14
84	2	10			22									1					37			11, 14
85	32	2			1														4			4
86		5			3													4	14			5, 14, 88
87	16	2			6										2			4	41	Brazil, Switzerland		82, 87
88		10			13		16							2					47			3, 14, 43
89		1																1	2			
90					1									3				4	8			
91	10, 21, NM, 14	65	6	1	35		11		7		1	2		20		17	9		174	Belgium, Canada, France, Germany		11, 13, 14, 39, 65, 76, 80, 82, 87, 88

表 3. つづき

O抗原	主なH抗原	患者	健康者	臨床情報なし	健康牛	病牛	牛肉	健康豚	病豚	豚肉	健康羊	病羊	羊肉	食品	ヒト・ウシ・ヒツジ以外	合計	分離頻度の高い国	血便もHUSも報告がない血清型	文献
92		4			1										1	6			
93		4			3										1	8		13	
95		2														2			
96		5			3										4	12		14, 43	
98	21, NM	9			8						1				3	21	Australia, Spain	11, 39	
100		4													9	14		76	
101	14, NM	8	4		1			1							6	19		4	
102		2			1										4	7	Arzentina, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, USA		
103	2, 21, 25NM	226	11	1	35	3	7		1		3	6	4			297		3, 11, 14, 20, 30, 31, 39, 43, 80, 87, 88	
104		11			4		1				3				5	24	USA	3, 13, 14	
105	18	5			6						4				5	16		39	
106		1			1											6			
107		2									1			1	1	4			
108					5								1			6		13, 19	
109		3			4		2								1	10		3, 14	
110	28	5			7		1				5				6	24	Australia, Belgium, Canada, Chile, Czech, Denmark, Germany, Italy, Japan, USA	11, 13, 14, 43	
111	NM, 8	282	2	1	29	15			1				1			331		11, 13, 14, 30, 31, 39, 66, 68, 88	
112		7			8						9				5	29	Arzentina, Australia, Belgium, Canada, France, Germany	82	
113	21, 4, 2	59	13	2	55	32	32				1	2	2	4		202		3, 5, 11, 13, 14, 39, 66, 87, 88	
114		2			2										2	6			
115		8			5										5	18			
116	4, NM	6	2	1	34	3	11						1			58		11, 13, 14, 19, 88	
117	7, 28, NM	17	2		9		5				7				6	46	Denmark, Sweden, Belgium, Germany, Spain	3, 4, 11, 14, 39, 88	
118	12, 16	61	3		14	6					1					85		11, 14, 31	
119		12	1		22	3	3				3		1			45		3, 14	
120		1			4						1	1	1		7	14		5	

表 3. つづき

O抗原	主なH抗原	患者	健康者	臨床情報なし	健康牛	病牛	牛肉	健康豚	病豚	豚肉	健康羊	病羊	羊肉	食品	ヒト・ウシ・ヒツジ以外	合計	分離頻度の高い国	血便もHUSも報告がない血清型	文献
121	19	103	4		8		31	6	1		2	1	1	1		158	Argentina, Denmark, Sweden, USA	3, 5, 14, 20, 31, 39, 87	
122																			
123	2, 19	5			2						10		1	1	8	24		11, 39, 87	
124		1			2											3		14	
125		6			2						3					11		14	
126	1	7			5						1				3	16		14, 31	
127		1										3			3	7		5	
128	2, 45, NM	47	10	9	6	1	4				30		10	2		119	Denmark, Germany, Japan	14, 19, 39, 76, 80, 82, 87	
129		2														2			
130	11	1			18										4	23		13, 31	
131					1											1			
132		2			9		13								3	27	USA	3	
133		2														2		○	
134		1													1	2		○	
136		1			20						4				5	30		88	
137		3														3		14	
138		1													10	11			
139					2		5								4	11		3, 66	
140		1			1										1	3		14	
141	2	1			7						1				8	24		11, 13, 70	
142		2					46				1				2	51	USA	3, 14	
143		2														2		14	
144	25	1														1		39	
145	8, 25, 28, NM	108	2	1	19		2							2		134	Argentina, Canada, Denmark, Finland, Germany, Italy, Japan, Spain, UK, USA	3, 11, 14, 30, 31, 39, 66, 88	
146	21, 28	34	7	8	10	3					19	2				83	Germany, Denmark	5, 11, 14, 31, 39, 43, 80, 82	
147					2										1	3			
148	8	3			2										1	6		39, 88	
149					4						2				6	12		43, 82	
150	NM	6			2										3	11	Spain	11	
151															2	2			
152		2			3										3	8			
153	4, 21, 25, 33, 40, NM	20	1	3	26	4	8				6		1	1		69		3, 11, 13, 14, 39, 76	
154		5			1						1					7			
156	4, 25, NM	10	2	1	18	3					8		1	2		45		11, 39, 43	
159		3			2							9			8	22	India	5, 14, 43	
160					4								1	1	1	6		19	
161					5											5			

表3. つづき

O抗原	主な田抗原	患者	健康者	臨床情報なし	健康牛	病牛	牛肉	健康豚	病豚	豚肉	健康鶏	病鶏	鶏肉	健康羊	病羊	羊肉	食品	ヒト・ウシ・ ヒツジ以外	合計	分離頻度の 高い国	血伝もHUSも 報告がない血清型	文献
162	4, 21	1	2		1													10	14		4, 11	
163		8			16	3	3	4		1				3		1	1		40		13, 14	
165		30			8		4				1			1				1	44	Japan	3, 14, 66	
166	28	8												5				5	18		11	○
167	32	1												1				1	2		39	
168		3			6		3								3			2	17		3, 5, 14	
169		1			1														2			
170					1										3				4	India	5	
171		1			14		18											7	40	USA	3, 14	
172	NM	8			8		8				2			2	8			2	36		3, 5, 11, 14, 43, 82	
173		1																1	2			
174	2, 8, 21, NM	37	8	2	27	6	7				13					3			103	Argentina, Denmark, Finland	11, 14, 39, 76, 80, 82, 87, 88	
175		4			4		1				4			4				7	16		19	
176	4				1											6			11		87	
177	25, NM	9			2						1							6	18		11, 39	
178		3			5													9	17			
179		4			1													1	6			
180																		1	1		○	
181	49	8			4													2	14		39	
182					2														2		88	
183	18	1																	1		39	
型別不能 と未判別	4, 8, 10, 16, 19, 21, 25, 28, 30, 41, 45, NM																			Argentina, Belgium, Germany, New Zealand, Spain, Sweden	3, 5, 11, 13, 14, 19, 25, 39, 43, 44, 60, 65, 66, 74, 76, 80, 81, 82, 87, 88	
および OX3と OX25		210	23	16	352	28	103	15	1	6				171	8	17	46		996			
OR	7, 11, 25, 31, NM	69	21	4	40	4	12				1			13	5	3	4		178		5, 20, 39, 76, 82	

表4. 志賀毒素の型別^{36, 46)}

志賀毒素	同義語	Homology (%)			備 考	文献番号
		A subunit	B subunit	Receptors		
赤痢菌 Stx*		100	100	Gb3		
Stx1	SLTI, VT1	97	98	Gb3		35
Stx1c	SLT1c, VT1c	97	98	Gb3		86
Stx2	SLTII, VT2	53	64	Gb3		34, 73
Stx2c**	SLTIIc, VT2c	53	61	Gb3	Stx2vhaとStx2vhhを含む	21, 33, 69, 72
Stx2d	SLTIIId, VT2d	54	61	Gb3	Stx2d-O111, Stx2d-OX3a, Stx2d-Ountも含む	64, 75
Stx2e*	SLTIIe, VT2e	53	61	Gb3 and Gb4	ブタ浮腫病に特異的	26, 84
Stx2f*	SLTIIIf, VT2f	54	60	Gb3	ハトから分離された株のStxでヒトに対する病原性は未確定	71

* ファージにコードされていない。

** Stx2vOX393, Stx2vOX392 も Stx2c に近い。

図2. STEC感染症の経過

も大きく影響する。筆者らは、O157のStx2保有菌株はStx1やStx2vha（現在の分類ではStx2c）のみを保有する株に比べて血便を発症させる率が高いことを見だし、変異型Stx2遺伝子のみを保有するO157菌株では逆受け身ラテックス凝集反応で調べた毒素産生量も低いことを報告した⁵⁶⁾。しかしながら、これが変異型Stx2の産生量の低さを示したものか、あるいは検出に用いられた抗Stx2抗体とStx2vhaとの反応性が低いために見かけ上低くなったのか定かではなく、変異型Stx2産生菌感染者における血便発症率の低さが毒素の質的な違いによるのか、産生量が少ないせいなのか、あるいは両方なのか不明である。Stx2cについてはHUSを起こすこともあるが、Stx2dおよびStx2e保有菌は重篤な症状につながる可能性は低く、Stx2eは専らブタに病原性のある毒素であり、ハト由来株の毒素であるStx2fもヒト由来株で

の報告はまれである^{9, 21, 26, 71, 84)}。このように、Stxの型別は単なる疫学マーカーではなく臨床上の予後にも重要な意味を持つ。

3) 付着因子

EHECやEPECの付着にかかわる因子としてインチミンとこれをコードする*eae*遺伝子はよく知られている。前述のようにStx2の病原性は他のStxよりも強いとされているが、*eae*保有菌株の場合にHUS発症のリスクはより高くなるとの報告があり^{14, 48)}、分離株のStx型とともに付着因子も予後に影響する。*eae*については14種類以上の変異型があり、インチミンに対する受容体の役割を果たすTir蛋白質の遺伝子とTirを宿主細胞に打ち込む3型分泌装置の構成成分の遺伝子である*esp*についても3種類以上の変異型が知られている⁴⁷⁾。これら変異型と臨床症状や宿主特異性の関連はいまだ明らかではない。

*eae*を保有しなくても代替付着因子として*saa*を保有するO113:H21のような株や、本年欧州で大規模な集団感染を起こしたO104:H4のようにEAECの付着因子遺伝子を有する菌も感染した患者に重篤な症状を起こしたことから、*eae*を保有しない株も強い病原性を有する可能性がある^{52, 55)}。1998年にもMorabitoらが*aggR*を保有するEHEC O111:H2によるHUSの集団発生を報告しており⁵⁰⁾、今回のO104:H4を例外的な菌とは言えない。1994年に米国モンタナ州で起きた集団下痢症の原因菌O104:H21も*eae*を保有していなかったが、この菌が*aggR*を保有していたかどうかは記載がない²⁴⁾。

3. STEC感染症の経過

O157感染事例の研究によるデータが多いが、総説^{32, 40, 48, 63)}から共通項を拾い出してみた。潜伏期間は1~9日間だが多くは3~5日で下痢を起こす(図2)。その後、治癒寛快へと向かう患者も少なくないが、重症化する場合下痢発症から1~3日間で腹痛の増悪とともに血性下痢へと移行する。Non-O157よりもO157のほうが出血性大腸炎への移行率は高く、この状態は10日間に及ぶこともある。O157感染の場合は下痢発症から5~13日で10~15%がHUSの症状を示すようになり、HUS患者の致死率は約5%に達するのに対して、Non-O157感染でのHUS発症は0~1.7%にとどまる。逆にHUSにならずに治癒する率はNon-O157感染群のほうが高い。しかしながら、Non-O157をO157よりも病原性の低い群と単純化するのが容易でないことは、昨年のわが国でのO111や欧州のO104の事例からも容易に推察される。毒素の型(特にStx2)や付着因子(*eae*や*aggR*)の有無を考慮して過去のデータを再検討すべきであろう。

O157感染の場合、下痢あるいは出血性大腸炎患者(中央値3.6歳)における排菌期間は2~62日間で中央値は13日間だが、HUSを発症した患者では5~124日間で中央値21日間に及ぶ。ヒトからヒトへの感染も多く、集団発生における患者の20%は二次感染である。HUSは子どもに特に多く、英国では1997年から2001年までにHUSに罹患した350症例の65%が5歳以下であった。HUSを発症した場合はその半数が腎透析を必要とする。HUS罹患率は国によって異なるが、アルゼンチンの5歳以下の子どもの罹患率は10万人当たり12で、他国の10倍近い状況である^{32, 78)}。

4. ま と め

STEC感染症では、抗生物質が本菌による毒素産生や放出を促す可能性があるので使用しないほうが良いとする意見が欧米を中心に少なくない。つまり臨床細菌の同定結果が治療方針に大きな影響を与えることになり、本菌の診断には迅速性が求められる。分子遺伝学的な検査手法や免疫学的な検出法が開発され、臨床細菌の検査は

まさに日進月歩である。ベッドサイドでStxのスクリーニングが優先されるのも無理もない。しかしながら、米国CDCの勧告にもあるように、集団発生を感知する意味でも菌分離とその型別は欠かせないものである^{17, 18)}。

集団発生時などは、探査している原因菌を識別する最も簡便な手法としてスライド凝集試験はいまだ捨てがたい。そこで今回は、O157以外のSTECの現状を把握していただきスライド凝集試験の結果を判断する際の参考になればと考え、文献情報の整理を試みた。あくまでも英文原著論文に限っての情報収集であり、多くの分離情報が集積されていると思われる各国の衛生統計データベースには着手できていない。どこまで実態を反映できたのか測りかねるが、患者の症状からSTEC感染症が疑われるような場合に、分離菌のO抗原と表3の中の検出頻度を参考にいただければ、リスク判定に役立つかもしれないと期待している。

文 献

- 1) Akashi, S., Joh, K., Tsuji, A., Ito, H., Hoshi, H., Hayakawa, T., Ihara, J., Abe, T., Hatori, M., Mori, T., *et al.*: A severe outbreak of haemorrhagic colitis and haemolytic uraemic syndrome associated with *Escherichia coli* O157:H7 in Japan. *Eur. J. Pediatr.*, **153**, 650-655 (1994).
- 2) Albert, M. J., Rotimi, V. O., Dhar, R., Silpikurian, S., Pacsa, A. S., Molla, A. M. and Szucs, G.: Diarrhoeagenic *Escherichia coli* are not a significant cause of diarrhoea in hospitalised children in Kuwait. *BMC Microbiology*, **9**, 62 (2009).
- 3) Arthur, T. M., Barkocy-Gallagher, G. A., Rivera-Betancourt, M. and Koohmaraie, M.: Prevalence and characterization of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* on carcasses in commercial beef cattle processing plants. *Appl. Environ. Microbiol.*, **68**, 4847-4852 (2002).
- 4) Aslani, M. M. and Bouzari, S.: Characterization of virulence genes of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from two provinces of Iran. *Jpn. J. Infect. Dis.*, **62**, 16-19 (2009).
- 5) Bandyopadhyay, S., Mahanti, A., Samanta, I., Dutta, T. K., Ghosh, M. K., Bera, A. K. and Bhattacharya, D.: Virulence repertoire of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) from diarrhoeic lambs of Arunachal Pradesh, India. *Trop. Anim. Hlth. Prod.*, **43**, 705-710 (2011).
- 6) Bettelheim, K. A.: Development of a rapid method for the detection of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC). *Lett. Appl. Microbiol.*, **33**, 31-35 (2001).
- 7) Bettelheim, K. A.: The non-O157 shiga-toxigenic (verocytotoxigenic) *Escherichia coli*; under-rated pathogens. *Crit. Rev. Microbiol.*, **33**, 67-87 (2007).
- 8) Beutin, L., Krause, G., Zimmermann, S., Kaulfuss, S. and Gleier, K.: Characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from human patients in Germany over a 3-year period. *J. Clin. Microbiol.*, **42**, 1099-1108 (2004).

- 9) Beutin, L., Kruger, U., Krause, G., Miko, A., Martin, A. and Strauch, E.: Evaluation of major types of Shiga toxin 2E-producing *Escherichia coli* bacteria present in food, pigs, and the environment as potential pathogens for humans. *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 4806–4816 (2008).
- 10) Bielaszewska, M., Middendorf, B., Kock, R., Friedrich, A. W., Fruth, A., Karch, H., Schmidt, M. A. and Mellmann, A.: Shiga toxin-negative attaching and effacing *Escherichia coli*: Distinct clinical associations with bacterial phylogeny and virulence traits and inferred in-host pathogen evolution. *Clin. Infect. Dis.*, **47**, 208–217 (2008).
- 11) Blanco, J. E., Blanco, M., Alonso, M. P., Mora, A., Dahbi, G., Coira, M. A. and Blanco, J.: Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* isolates from human patients: prevalence in Lugo, Spain, from 1992 through 1999. *J. Clin. Microbiol.*, **42**, 311–319 (2004).
- 12) Boerlin, P., McEwen, S. A., Boerlin-Petzold, F., Wilson, J. B., Johnson, R. P. and Gyles, C. L.: Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. *J. Clin. Microbiol.*, **37**, 497–503 (1999).
- 13) Brett, K. N., Hornitzky, M. A., Bettelheim, K. A., Walker, M. J. and Djordjevic, S. P.: Bovine non-O157 Shiga toxin 2-containing *Escherichia coli* isolates commonly possess stx2-EDL933 and/or stx2vhb subtypes. *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 2716–2722 (2003).
- 14) Brooks, J. T., Sowers, E. G., Wells, J. G., Greene, K. D., Griffin, P. M., Hoekstra, R. M. and Strockbine, N. A.: Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States, 1983–2002. *J. Infect. Dis.*, **192**, 1422–1429 (2005).
- 15) Caprioli, A., Tozzi, A. E., Rizzoni, G. and Karch, H.: Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, **3**, 578–579 (1997).
- 16) Centers for Disease, C.: Isolation of *E. coli* O157:H7 from sporadic cases of hemorrhagic colitis—United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **31**, 580, 585 (1982).
- 17) Centers for Disease, C. and Prevention: Importance of culture confirmation of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection as illustrated by outbreaks of gastroenteritis—New York and North Carolina, 2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **55**, 1042–1045 (2006).
- 18) Centers for Disease, C. and Prevention: Laboratory-confirmed non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*—Connecticut, 2000–2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **56**, 29–31 (2007).
- 19) Cobbold, R. N., Davis, M. A., Rice, D. H., Szymanski, M., Tarr, P. I., Besser, T. E. and Hancock, D. D.: Associations between bovine, human, and raw milk, and beef isolates of non-O157 Shiga toxigenic *Escherichia coli* within a restricted geographic area of the United States. *J. Food. Prot.*, **71**, 1023–1027 (2008).
- 20) Couturier, M. R., Lee, B., Zelyas, N. and Chui, L.: Shiga-toxigenic *Escherichia coli* detection in stool samples screened for viral gastroenteritis in Alberta, Canada. *J. Clin. Microbiol.*, **49**, 574–578 (2011).
- 21) Eklund, M., Leino, K. and Siitonen, A.: Clinical *Escherichia coli* strains carrying *stx* genes: *stx* variants and *stx*-positive virulence profiles. *J. Clin. Microbiol.*, **40**, 4585–4593 (2002).
- 22) Erickson, M. C. and Doyle, M. P.: Food as a vehicle for transmission of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J. Food Prot.*, **70**, 2426–2449 (2007).
- 23) Ethelberg, S., Smith, B., Torpdahl, M., Lisby, M., Boel, J., Jensen, T., Nielsen, E. M. and Molbak, K.: Outbreak of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection from consumption of beef sausage. *Clin. Infect. Dis.*, **48**, e78–e81 (2009).
- 24) Feng, P., Weagant, S. D. and Monday, S. R.: Genetic analysis for virulence factors in *Escherichia coli* O104:H21 that was implicated in an outbreak of hemorrhagic colitis. *J. Clin. Microbiol.*, **39**, 24–28 (2001).
- 25) Fremaux, B., Delignette-Muller, M. L., Prigent-Combarret, C., Gleizal, A. and Vernozy-Rozand, C.: Growth and survival of non-O157:H7 Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* in cow manure. *J. Appl. Microbiol.*, **102**, 89–99 (2007).
- 26) Friedrich, A. W., Bielaszewska, M., Zhang, W. L., Pulz, M., Kuczius, T., Ammon, A. and Karch, H.: *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *J. Infect. Dis.*, **185**, 74–84 (2002).
- 27) Gould, L. H., Bopp, C., Strockbine, N., Atkinson, R., Baselski, V., Body, B., Carey, R., Crandall, C., Hurd, S., Kaplan, R., Neill, M., Shea, S., Somsel, P., Tobin-D'Angelo, M., Griffin, P. M., Gerner-Smidt, P., Centers for Disease, C. and Prevention: Recommendations for diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *MMWR Recomm. Rep.*, **58**, 1–14 (2009).
- 28) Griffin, P. M. and Tauxe, R. V.: The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol. Rev.*, **13**, 60–98 (1991).
- 29) Gyles, C. L.: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *J. Anim. Sci.*, **85**, E45–E62 (2007).
- 30) Hedican, E. B., Medus, C., Besser, J. M., Juni, B. A., Koziol, B., Taylor, C. and Smith, K. E.: Characteristics of O157 versus non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in Minnesota, 2000–2006. *Clin. Infect. Dis.*, **49**, 358–364 (2009).
- 31) Hermos, C. R., Janineh, M., Han, L. L. and McAdam, A. J.: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: diagnosis and clinical manifestations of O157:H7 and non-O157:H7 infection. *J. Clin. Microbiol.*, **49**, 955–959 (2011).
- 32) Hunt, J. M.: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC). *Clin. Lab. Med.*, **30**, 21–45 (2010).
- 33) Ito, H., Terai, A., Kurazono, H., Takeda, Y. and Nishibuchi, M.: Cloning and nucleotide sequencing of Vero toxin 2 variant genes from *Escherichia coli* O91:H21 isolated from a patient with the hemolytic uremic

- syndrome. *Microb. Pathog.*, **8**, 47–60 (1990).
- 34) Jackson, M. P., Neill, R. J., O'Brien, A. D., Holmes, R. K. and Newland, J. W.: Nucleotide sequence analysis and comparison of the structural genes for Shiga-like toxin I and Shiga-like toxin II encoded by bacteriophages from *Escherichia coli* 933. *FEMS Microbiol. Lett.*, **44**, 109–114 (1987).
 - 35) Jackson, M. P., Newland, J. W., Holmes, R. K. and O'Brien, A. D.: Nucleotide-sequence analysis of the structural genes for Shiga-like toxin I encoded by bacteriophage 933J from *Escherichia coli*. *Microb. Pathog.*, **2**, 147–153 (1987).
 - 36) Johannes, L. and Romer, W.: Shiga toxins—from cell biology to biomedical applications. *Nat. Rev. Microbiol.*, **8**, 105–116 (2010).
 - 37) Johnson, K. E., Thorpe, C. M. and Sears, C. L.: The emerging clinical importance of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Clin. Infect. Dis.*, **43**, 1587–1595 (2006).
 - 38) Kaper, J. B., Nataro, J. P. and Mobley, H. L.: Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat. Rev. Microbiol.*, **2**, 123–140 (2004).
 - 39) Kappeli, U., Hachler, H., Giezendanner, N., Beutin, L. and Stephan, R.: Human infections with non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, Switzerland, 2000–2009. *Emerg. Infect. Dis.*, **17**, 180–185 (2011).
 - 40) Karmali, M. A., Gannon, V. and Sargeant, J. M.: Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC). *Vet. Microbiol.*, **140**, 360–370 (2010).
 - 41) Karmali, M. A., Mascarenhas, M., Shen, S., Ziebell, K., Johnson, S., Reid-Smith, R., Isaac-Renton, J., Clark, C., Rahn, K. and Kaper, J. B.: Association of genomic O island 122 of *Escherichia coli* EDL 933 with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* seropathotypes that are linked to epidemic and/or serious disease. *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 4930–4940 (2003).
 - 42) Karmali, M. A., Steele, B. T., Petric, M. and Lim, C.: Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet*, **1**, 619–620 (1983).
 - 43) Khan, A., Yamasaki, S., Sato, T., Ramamurthy, T., Pal, A., Datta, S., Chowdhury, N. R., Das, S. C., Sikdar, A., Tsukamoto, T., Bhattacharya, S. K., Takeda, Y. and Nair, G. B.: Prevalence and genetic profiling of virulence determinants of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from cattle, beef, and humans, Calcutta, India. *Emerg. Infect. Dis.*, **8**, 54–62 (2002).
 - 44) Koitabashi, T., Cui, S., Kamruzzaman, M. and Nishibuchi, M.: Isolation and characterization of the Shiga toxin gene (*stx*)-bearing *Escherichia coli* O157 and non-O157 from retail meats in Shandong Province, China, and characterization of the O157-derived *stx2* phages. *J. Food Prot.*, **71**, 706–713 (2008).
 - 45) Konowalchuk, J., Speirs, J. I. and Stavric, S.: Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, **18**, 775–779 (1977).
 - 46) Louise, C. B. and O'Brien, T. G.: Specific interaction of *Escherichia coli* O157:H7-derived Shiga-like toxin II with human renal endothelial cells. *J. Infect. Dis.*, **172**, 1397–1401 (1995).
 - 47) Mainil, J. G. and Daube, G.: Verotoxigenic *Escherichia coli* from animals, humans and foods: who's who? *J. Appl. Microbiol.*, **98**, 1332–1344 (2005).
 - 48) Mathusa, E. C., Chen, Y., Enache, E. and Hontz, L.: Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in foods. *J. Food Prot.*, **73**, 1721–1736 (2010).
 - 49) Mead, P. S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L. F., Breesee, J. S., Shapiro, C., Griffin, P. M. and Tauxe, R. V.: Food-related illness and death in the United States. *Emerg. Infect. Dis.*, **5**, 607–625 (1999).
 - 50) Morabito, S., Karch, H., Mariani-Kurkdjian, P., Schmidt, H., Minelli, F., Bingen, E. and Caprioli, A.: Enterotoxigenic, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111:H2 associated with an outbreak of hemolytic-uremic syndrome. *J. Clin. Microbiol.*, **36**, 840–842 (1998).
 - 51) Nataro, J. P. and Kaper, J. B.: Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.*, **11**, 142–201 (1998).
 - 52) Neill, M. A.: Overview of verotoxigenic *Escherichia coli*. *J. Food Prot.*, **60**, 1444–1446 (1997).
 - 53) Neisser, M. and Shiga, K.: Ueber freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **29**, 61–62 (1903).
 - 54) Newburg, D. S., Chaturvedi, P., Lopez, E. L., Devoto, S., Fayad, A. and Cleary, T. G.: Susceptibility to hemolytic-uremic syndrome relates to erythrocyte glycosphingolipid patterns. *J. Infect. Dis.*, **168**, 476–479 (1993).
 - 55) Newton, H. J., Sloan, J., Bulach, D. M., Seemann, T., Allison, C. C., Tauschek, M., Robins-Browne, R. M., Paton, J. C., Whittam, T. S., Paton, A. W. and Hartland, E. L.: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains negative for locus of enterocyte effacement. *Emerg. Infect. Dis.*, **15**, 372–380 (2009).
 - 56) Nishikawa, Y., Zhou, Z., Hase, A., Ogasawara, J., Cheasty, T. and Haruki, K.: Relationship of genetic type of Shiga toxin to manifestation of bloody diarrhea due to enterohemorrhagic *Escherichia coli* serogroup O157 isolates in Osaka City, Japan. *J. Clin. Microbiol.*, **38**, 2440–2442 (2000).
 - 57) Nishikawa, Y., Zhou, Z., Hase, A., Ogasawara, J., Kitase, T., Abe, N., Nakamura, H., Wada, T., Ishii, E., Haruki, K. and team, S.: Diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from stools of sporadic cases of diarrheal illness in Osaka City, Japan between 1997 and 2000: prevalence of enterotoxigenic *E. coli* heat-stable enterotoxin 1 gene-possessing *E. coli*. *Jpn. J. Infect. Dis.*, **55**, 183–190 (2002).
 - 58) O'Brien, A. D. and Holmes, R. K.: Shiga and Shiga-like toxins. *Microbiol. Rev.*, **51**, 206–220 (1987).
 - 59) O'Brien, A. D., LaVeck, G. D., Thompson, M. R. and Formal, S. B.: Production of Shigella dysenteriae type 1-like cytotoxin by *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.*, **146**, 763–769 (1982).
 - 60) Oporto, B., Esteban, J. I., Aduriz, G., Juste, R. A. and Hurtado, A.: *Escherichia coli* O157:H7 and non-O157 Shiga toxin-producing *E. coli* in healthy cattle, sheep and swine herds in Northern Spain. *Zoonoses Pub. Hlth.*, **55**, 73–81 (2008).

- 61) Ostroff, S. M., Tarr, P. I., Neill, M. A., Lewis, J. H., Hargrett-Bean, N. and Kobayashi, J. M.: Toxin genotypes and plasmid profiles as determinants of systemic sequelae in *Escherichia coli* O157:H7 infections. *J. Infect. Dis.*, **160**, 994–998 (1989).
- 62) Pellizzari, A., Pang, H. and Lingwood, C. A.: Binding of verocytotoxin 1 to its receptor is influenced by differences in receptor fatty acid content. *Biochemistry*, **31**, 1363–1370 (1992).
- 63) Pennington, H.: *Escherichia coli* O157. *Lancet*, **376**, 1428–1435 (2010).
- 64) Pierard, D., Muyldermans, G., Moriau, L., Stevens, D. and Lauwers, S.: Identification of new verocytotoxin type 2 variant B-subunit genes in human and animal *Escherichia coli* isolates. *J. Clin. Microbiol.*, **36**, 3317–3322 (1998).
- 65) Pradel, N., Boukhors, K., Bertin, Y., Forestier, C., Martin, C. and Livrelli, V.: Heterogeneity of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from hemolytic-uremic syndrome patients, cattle, and food samples in central France. *Appl. Environ. Microbiol.*, **67**, 2460–2468 (2001).
- 66) Renter, D. G., Bohaychuk, V., Van Donkersgoed, J. and King, R.: Presence of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in feces from feedlot cattle in Alberta and absence on corresponding beef carcasses. *Can. J. Vet. Res.*, **71**, 230–235 (2007).
- 67) Robaey, G., Surmont, I., Lemmens, P., Coremans, G., Vantrappen, G. and Vandepitte, J.: Haemorrhagic colitis and verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in Belgium. *Lancet*, **1**, 1495–1496 (1987).
- 68) Rogerie, F., Marecat, A., Gambade, S., Dupond, F., Beau-bois, P. and Lange, M.: Characterization of Shiga toxin producing *E. coli* and O157 serotype *E. coli* isolated in France from healthy domestic cattle. *Int. J. Food Microbiol.*, **63**, 217–223 (2001).
- 69) Russmann, H., Schmidt, H., Caprioli, A. and Karch, H.: Highly conserved B-subunit genes of Shiga-like toxin II variants found in *Escherichia coli* O157 strains. *FEMS Microbiol. Lett.*, **118**, 335–340 (1994).
- 70) Schierack, P., Steinruck, H., Kleta, S. and Vahjen, W.: Virulence factor gene profiles of *Escherichia coli* isolates from clinically healthy pigs. *Appl. Environ. Microbiol.*, **72**, 6680–6686 (2006).
- 71) Schmidt, H., Scheef, J., Morabito, S., Caprioli, A., Wieler, L. H. and Karch, H.: A new Shiga toxin 2 variant (Stx2f) from *Escherichia coli* isolated from pigeons. *Appl. Environ. Microbiol.*, **66**, 1205–1208 (2000).
- 72) Schmitt, C. K., McKee, M. L. and O'Brien, A. D.: Two copies of Shiga-like toxin II-related genes common in enterohemorrhagic *Escherichia coli* strains are responsible for the antigenic heterogeneity of the O157:H–strain E32511. *Infect. Immun.*, **59**, 1065–1073 (1991).
- 73) Scotland, S. M., Smith, H. R. and Rowe, B.: Two distinct toxins active on vero cells from *Escherichia coli* O157. *Lancet*, **2**, 885–886 (1985).
- 74) Sobieszczanska, B., Gryko, R., Kuzko, K. and Dworniczek, E.: Prevalence of non-O157 *Escherichia coli* strains among shiga-like toxin-producing (SLTEC) isolates in the region of Lower Silesia, Poland. *Scand. J. Infect. Dis.*, **36**, 219–221 (2004).
- 75) Stephan, R. and Hoelzle, L. E.: Characterization of shiga toxin type 2 variant B-subunit in *Escherichia coli* strains from asymptomatic human carriers by PCR-RFLP. *Lett. Appl. Microbiol.*, **31**, 139–142 (2000).
- 76) Stephan, R. and Schumacher, S.: Resistance patterns of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) strains isolated from animals, food and asymptomatic human carriers in Switzerland. *Lett. Appl. Microbiol.*, **32**, 114–117 (2001).
- 77) Strockbine, N. A., Marques, L. R., Newland, J. W., Smith, H. W., Holmes, R. K. and O'Brien, A. D.: Two toxin-converting phages from *Escherichia coli* O157:H7 strain 933 encode antigenically distinct toxins with similar biologic activities. *Infect. Immun.*, **53**, 135–140 (1986).
- 78) Tarr, P. I., Gordon, C. A. and Chandler, W. L.: Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*, **365**, 1073–1086 (2005).
- 79) Taylor, C. M., White, R. H., Winterborn, M. H. and Rowe, B.: Haemolytic-uraemic syndrome: clinical experience of an outbreak in the West Midlands. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, **292**, 1513–1516 (1986).
- 80) van Duynhoven, Y. T., Friesema, I. H., Schuurman, T., Roovers, A., van Zwet, A. A., Sabbe, L. J., van der Zwaluw, W. K., Notermans, D. W., Mulder, B., van Hannen, E. J., Heilmann, F. G., Buiting, A., Jansen, R. and Kooistra-Smid, A. M.: Prevalence, characterisation and clinical profiles of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in the Netherlands. *Clin. Microbiol. Infect.*, **14**, 437–445 (2008).
- 81) Varela-Hernandez, J. J., Cabrera-Díaz, E., Cardona-Lopez, M. A., Ibarra-Velazquez, L. M., Rangel-Villalobos, H., Castillo, A., Torres-Vitela, M. R. and Ramirez-Alvarez, A.: Isolation and characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 and non-O157 from beef carcasses at a slaughter plant in Mexico. *Int. J. Food Microbiol.*, **113**, 237–241 (2007).
- 82) Vettorato, M. P., de Castro, A. F. P., Cergole-Novella, M. C., Camargo, F. L. L., Irino, K. and Guth, B. E. C.: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and atypical enteropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from healthy sheep of different populations in Sao Paulo, Brazil. *Lett. Appl. Microbiol.*, **49**, 53–59 (2009).
- 83) Wade, W. G., Thom, B. T. and Evans, N.: Cytotoxic enteropathogenic *Escherichia coli*. *Lancet*, **2**, 1235–1236 (1979).
- 84) Weinstein, D. L., Jackson, M. P., Samuel, J. E., Holmes, R. K. and O'Brien, A. D.: Cloning and sequencing of a Shiga-like toxin type II variant from *Escherichia coli* strain responsible for edema disease of swine. *J. Bacteriol.*, **170**, 4223–4230 (1988).
- 85) Wilson, M. W. and Bettelheim, K. A.: Cytotoxic *Escherichia coli* serotypes. *Lancet*, **1**, 201 (1980).
- 86) Zhang, W. L., Bielaszewska, M., Kuczius, T. and Karch, H.: Identification, characterization, and distribution of a

- Shiga toxin 1 gene variant (stx(1c)) in *Escherichia coli* strains isolated from humans. J. Clin. Microbiol., **40**, 1441-1446 (2002).
- 87) Zweifel, C., Blanco, J. E., Blanco, M., Blanco, J. and Stephan, R.: Serotypes and virulence genes of ovine non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Switzerland. Int. J. Food Microbiol., **95**, 19-27 (2004).
- 88) Zweifel, C., Schumacher, S., Blanco, M., Blanco, J. E., Tasara, T., Blanco, J. and Stephan, R.: Phenotypic and genotypic characteristics of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) from Swiss cattle. Vet. Microbiol., **105**, 37-45 (2005).
- 89) 光岡知足: 腸内菌叢の形成, 推移, 分布. 腸内細菌学. 光岡知足編, p. 87-107, 朝倉書店, 東京 (1990).