

3) 患者の潜伏期

患者の喫食から発症までの潜伏日数は、中央値を 3.95 日に示した。

表 3 潜伏時間（日）別患者の発生数

日	1日以内	≤2	≤3	≤4	≤5	≤6	≤7	≤8	≤9	≤10	10<
砺波店	12	12	12	15	9	6	4	3	6	3	4
高岡駅南店	4	15	3	7	2	5	3	3	2	0	4
富山山室店	0	7	4	3	4	2	1	0	3	0	0
福井測店	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0
上白根店	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
石川小松店	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
計	16	35	19	29	13	14	8	6	11	3	8

4) 喫食状況の統計学的解析

チェーン店は、各テーブルに備えられたコンロで客が自ら肉を焼いて食べる焼肉店で、焼肉のメニューの他、生肉のユッケの提供があった。牛レバーは焼レバーとして提供されており、キムチや冷麺、サラダ、アイスクリームなども提供されていた。

砺波店利用患者の喫食状況については、ユッケの喫食者が 95.9%（94 名/98 名）で最も多く、次いで和牛カルビ 90.4%（85 名/94 名）であった。ユッケのオッズ比が 12.89（95%信頼区間：5.52-30.11）で有意に最も高い値を示し、ユッケ以外では、焼きレバー（オッズ比=2.62、95%信頼区間:1.44-4.77）が有意であった。

表 4 砺波店利用者における喫食と患者の統計学的検索

メニュー	患者（名）		非患者（名）		オッズ比	95%信頼区間	
	食べた	食べない	食べた	食べない		下限	上限
ユッケ	94	4	144	79	12.89	5.52	30.11
和牛カルビ	85	9	197	18	0.86	0.37	2.03
和牛タン塩	38	55	64	128	1.38	0.83	2.29
焼レバー	25	70	26	191	2.62	1.44	4.77
冷麺	31	66	56	165	1.38	0.82	2.32
キムチ	21	76	38	183	1.33	0.73	2.41
シーザーサラダ	25	72	68	149	0.76	0.44	1.03

また、高岡駅南店利用者では、ユッケのオッズ比が 12.63（95%信頼区間下限値 4.30—37.12）と最も高い値であった。

表 5 高岡駅南店利用者における喫食と患者の統計学的検索

メニュー	患者（名）		無症状（名）		オッズ比	95%信頼区間	
	食べた	食べない	食べた	食べない		下限	上限
ユッケ	48	3	38	30	12.63	4.30	37.12
和牛カルビ	40	10	49	19	1.55	0.65	3.69
和牛タン塩	26	24	16	51	3.45	1.59	7.48
焼レバー	3	46	0	67	4.37	0.53	36.26
冷麺	9	41	12	56	1.02	0.43	2.43
キムチ	4	46	7	61	0.76	0.21	2.71
シーザーサラダ	6	44	10	58	0.79	0.27	2.35

2 原因食品等の汚染経路等の調査

1) チェーン店の衛生管理

- ① 原材料の納入は、同一の卸売業者から各店舗へ個別に配送されており、配送は、卸売業者の車両で納品するものと卸売業者が宅配業者に委託して納品するものがあった。店側では、この納品についての記録がなく、いわゆる先入れ先出しの管理がなされていなかった。また、どのロット（個体識別番号等）の食材をいつ客に提供したかについて記載等の管理がなされていなかった。
- ② 食品の取扱いについては、本部から各店舗に作業マニュアルが示され、備えられていた。店長は、マニュアルに基づき作業者を教育しており、各店舗では、ほぼマニュアルどおりに作業されていた。しかし、ユッケの作業マニュアルには、ユッケ用肉をトリミングすることについて記載がなく、また使用する器具の熱湯消毒についても明記されていなかった。
- ③ 食材の納入に際し、卸売業者から検査成績書を徴収することや、F社本部が自主検査を実施して納入原材料の安全性を確認する体制はとられていなかった。
- ④ 従事者については、定期検便の実施はなく、また、従事者の健康状態をチェック記録する表はなく、自己申告による把握のみであった。

2) 店舗の設備

冷蔵設備は用途に応じて設けられており、手洗い設備等の洗浄設備に特に不備は見られなかった。

3) ユッケ肉の取扱い

各店舗に共通して、他のメニューより先にユッケ肉の下処理を行っていた（午後2時～3時ごろ）。下処理では、当日の使用予想量を全てカットし、ホテルパンに12人分ずつ盛り、一旦、大型冷蔵庫に保管しておく。営業時には、1ホテルパン（約12人分入り）を順次、盛付け作業場所に設置してある冷蔵庫へ移し、逐次、冷蔵庫から取り出し、盛付けして客に提供していた。残れば、翌日まで提供できるルールとなっていた。

まな板はユッケ専用で使用していたが、包丁は作業者の使いやすいものを使用するため、ユッケ専用として使用されていなかった。まな板は、使用后洗浄機に入れて洗浄しており、包丁は、適宜洗浄しアルコールを噴霧して消毒していた。作業者は、小分けや盛付け時は基本的に手袋を使用していたが、店舗によっては、カット時には手袋を着用していなかった。

各店舗では、共通して、原料肉を開封後、筋や脂身を必要に応じて取り除くものの、生食用食肉の衛生基準に明記されている表面を均一に取り除くトリミング作業は行われていなかった。

砺波店では、他の店舗と異なり、当日使用分の細切したユッケ用肉を全て1つのボールに入れ、混ぜ合わせ、品質を均一化する作業が行われていた。

砺波店（ユッケ調理作業手順）

原料肉外装パックにアルコールをかけ開封 → タオルで肉からのドリップを拭きとる → 専用まな板にアルコールを拭きかけ、肉をのせる → 包丁（専用でない）にアルコール噴霧 → 原料肉を薄くスライスし、スライスしたものをさらに3mm冊状にカット → ボールに入れる → 当日分を繰り返しカットし、ボールに溜める → 品質を均一にするため混ぜる → 小分け → ホテルパンにアルコールをかけラップを敷き40gずつのせる → 冷蔵保管 → 盛付用コールドテーブルに1ホテルパン分を保管 → 注文に応じ、盛付け（味付け→型どり→大葉、卵黄のせる）し、客へ提供（仕込み人と盛付け人は異なる）

3 納入食材の廻り調査

1) 納入業者について

全店舗に同じ納入業者から納品されていた食材は、ユッケ用肉、ハラミ、焼肉用牛バラ、和牛小腸、キムチ、サンチュ、焼肉のタレであった。その他の食材は、北陸方面 16 店舗と神奈川県内 4 店舗で、納入業者が異なっていた。

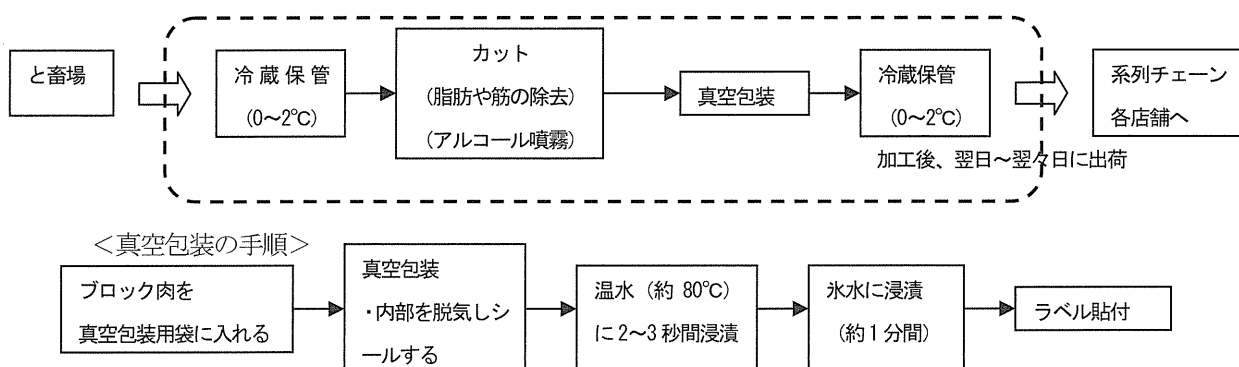
表 6 食材納入業者

店舗	北陸方面 16 店舗	神奈川県内 4 店舗
ユッケ用肉・焼肉ハラミ	Y 商店	
焼肉用肉 (牛バラ)	I 卸売業者	
焼肉用肉 (豚)	S 業者	Y 商店
内臓肉 (牛)・(豚)	S 業者	Y 商店
牛レバー	S 業者	Y 商店
和牛小腸	H 業者	
キムチ	B 食品	
サンチュ・焼肉のタレ	E 業者	
サラダ用野菜・鶏卵	R 業者	M 業者

2) ユッケ肉卸業者 Y 商店の衛生管理等について

- ① 東京都内の食肉卸業者 Y 商店では、牛肉を食肉市場から枝肉で仕入れ、自社の加工場にてこぶし大程度に包丁でカットし、合成樹脂性袋に脱気包装の上、受注量に応じてダンボール詰めし、チルドにてチェーン店に宅配便にて配送していた。チェーン店ではこれをユッケ用として調理していた。
- ② Y 商店では加工後、通常、翌日若しくは翌々日に各チェーン店に出荷していた。加工日のラベル管理はしていたが、どのロットをいつ、どこかの店舗に出荷したか記録していなかった。
- ③ Y 商店では、牛肉及び豚肉の精肉加工が主な作業であり、牛肉用と豚肉用では、作業台、まな板、包丁は区別されていた。内臓肉を加工することもあったが、当日最後の作業として実施するようにしていた。チェーン店へ納入するユッケ用肉について、生食用衛生基準に基づく加工は行われていなかった。
- ④ 衛生管理マニュアルの作成はなく、従業員の検便は実施されていなかった。
- ⑤ 調査時に、施設のふき取り検査 5 検体、ユッケ用肉 2 検体、従事者検便 13 検体の検査を実施したが、食中毒起因菌はいずれも陰性であった。
- ⑥ 焼肉チェーン店以外に食肉を納品した卸先に同様の発症者の有無を調査したが、発症者は認めなかった。

○ Y 商店における仕入れから出荷までの流れ



4 微生物学的検査結果

1) 施設のふき取り及び食材の検査

施設のふき取り検査では、各店舗を検査したが、菌の検出はなかった。

ユッケ用肉の検査では、横浜若草台店に保管されていた和牛去勢のモモ肉（Y商店での加工日 4月13日）から大腸菌 O111（VT(-)）が検出された。この肉は、横浜市の調査で、横浜若草台店には4月15日に納品されていたと推定された。

このほか、焼肉用肉やキムチ、野菜、焼肉のタレなどからは、菌の検出はなかった。

表7 施設のふき取り、食材、従事者検便等の微生物学的検査結果

店舗	検体				陽性の検出菌
	施設ふきとり	ユッケ用肉	その他の食材	従事者検便	
砺波店	0/12	※1 0/8 (2)	0/5	※2 1/19	O111VT2(+)
高岡駅南店	0/10	0/2 (2)	0	※2 2/22	O111VT (-)
富山山室店	0/5	0/1 (1)	0/3	0/28	—
福井渕店	0/8	0/2 (2)	—	0/8	—
横浜上白根店	0/20	0/19 (3)	0/116	0/29	—
石川小松店	0/25	0/2 (2)	0/1	※2 1/21	O111VT (-)
魚津店	0/10	※3 0/6 (1)	0/23	0/18	—
富山2店舗	0/10	—	—	0/37	—
金沢5店舗	—	0/7 (7)	0/5	—	—
石川松任店	0/25	0/1 (1)	—	0/30	—
福井2店舗	0/7	0/1 (1)	—	0/40	—
横浜若草台店	0/9	1/12 (3)	—	※2 1/27	両方 O111VT (-)
藤沢湘南台店	0/24	0/12 (1)	0/29	0/30	—
相模原橋本店	0/20	0/16 (3)	0/20	—	—

()内はロット数を示す

※1 1検体はスライス済みの肉で、ロットの確認はできなかった

※2 いずれも系列チェーン店にて食事履歴有り

※3 5検体は同一ロットだが、1検体はスライス済みで、ロットの確認はできなかった。

2) 患者からの菌の検出状況

患者の20.4%（37名/181名）から腸管出血性大腸菌 O111 が検出され、また、Vero 毒素を有しない大腸菌 O111 も 14.9%（27名/181名）から検出された。重篤な症状を示すものの菌が不検出であった患者17名の血清について、大腸菌 O111LPS 抗体価検査を実施したところ、全員が陽性であった。

一方、腸管出血性大腸菌 O157 は、患者 17%（31名/181名）から検出された。大腸菌 O111LPS 抗体が陽性であった17名については、大腸菌 O157LPS 抗体価検査の結果は全員が陰性であった。

患者の便から検出した腸管出血性大腸菌 O157 には、VT1,2、VT2 のみ、VT1 のみを有するもの、大腸菌 O111 では、VT2 を有するものと有しないものなど、様々なタイプの分離がみられた。

表 8 患者からの大腸菌の検出状況

店舗	患者数 (名)	検出患者数 (名)			LPS 抗体価陽性数※2	
		O111VT (+)	O111VT (-) ※1	O157VT(+)	大腸菌 O111	大腸菌 O157
砺波店	100	32	18	30	7/7	0/7
高岡駅南店	51	3	5	1	7/7	0/7
富山山室店	24	1	1	0	1/1	0/1
福井渕店	4	1	2	0	1/1	0/1
横浜上白根店	1	0	0	0	1/1	0/1
石川小松店	1	0	1	0	0/0	0/0
計	181	37	27	31	17/17	0/17

※1 O111VT(-)株のみが検出された数を示す

※2 重篤な症状を示すものの菌が不検出であった患者について、LPS 抗体価検査を実施した。

表 9 大腸菌検出パターン別の患者数

O111	VT2(+)	VT2(+)	VT2(+)	VT(-)	VT(-)	VT(-)	不検出	不検出	不検出
O157	不検出	VT1,2(+)	VT1(+)	不検出	VT1,2(+)	VT1(+)	VT1,2(+)	VT1(+)	不検出
O111LPS 抗体価									陽性
砺波店	19	12	1	14	4	0	9	4	7
高岡駅南店	3	0	0	5	0	0	1	0	7
富山山室店	1	0	0	1	0	0	0	0	1
福井渕店	1	0	0	2	0	0	0	0	1
横浜上白根店	0	0	0	0	0	0	0	0	1
石川小松店	0	0	0	1	0	0	0	0	0
計	24	12	1	23	4	0	10	4	17

分母は検査実施人数、分子は陽性者数を示す。

3) 検出菌の分子疫学的検査

未開封のユッケ用肉から検出した Vero 毒素非産生性大腸菌 O111 と砺波店を利用し死亡した患者から検出した菌株の PFGE による遺伝子パターンは一致した。また、各店舗利用患者から検出した Vero 毒素非産生性大腸菌 O111 について分子疫学的検査を実施したところ、菌株の遺伝子パターンはほぼ一致していた。また、大腸菌 O111 について、Vero 毒素非産生株と Vero 毒素産生株は 1 バンド違いで一致していた。

また、腸管出血性大腸菌 O157 については、砺波店利用患者から検出した菌株と、横浜上白根店利用非発症者から検出した菌株の遺伝子パターンが一致した。

VI 考察

1 患者発生状況

本件の患者数は、8月15日時点の集計で、患者数181名、うちHUS発症者など重症者数32名（うち4名死亡）であった。死亡者は2名が10歳未満の児童であるが、2名は成人女性であった。いずれも急

性脳症を発症し死亡したと考えられ、また、死亡者の他にも、脳症とみられる意識障害などの中枢神経症状を示す患者が数名みられた。

2 病因物質

微生物学的検査から、腸管出血性大腸菌 O111 を検出した患者及び大腸菌 O111(VT(-))のみを検出した患者及び菌は未検出であるが大腸菌 O111LPS 抗体価検査陽性の患者は、総計 81 名となり、患者の 44.8% (81 名/181 名) において大腸菌 O111 への感染が確認された。また、未開封のユッケ用肉から検出した大腸菌 O111(VT(-))と、患者から検出した腸管出血性大腸菌 O111 とは、遺伝子パターンが 1 バンド違いで一致したことから、ユッケ用肉が腸管出血性大腸菌 O111 に汚染されていた可能性が示唆された。

検査の過程で、患者の検便から Vero 毒素遺伝子を検出したものの、培養では菌の検出が困難な例もいくつかあり、また患者の検便から Vero 毒素非産生大腸菌 O111 が多く検出されていること、患者から検出された大腸菌 O111 の Vero 毒素産生株と Vero 毒素非産生株の遺伝子パターンは 1 バンド違いで一致したことから、不安定な Vero 毒素遺伝子を保有する腸管出血性大腸菌 O111 が存在していたことが示唆された。

一方、腸管出血性大腸菌 O157 は、患者 17% (31 名/181 名) から検出され、横浜白根店利用の非発症者と砺波店利用患者の菌株の遺伝子パターンが一致していることから、腸管出血性大腸菌 O157 も広域的に食材を汚染していたと考えられた。しかし、重篤な症状を示すものの菌が不検出であった患者 17 名の血清抗体検査では、全員から O111LPS 抗体価が陽性であったが、O157LPS 抗体価は全員陰性であったことから、主たる食中毒起因菌は腸管出血性大腸菌 O111 である可能性が高いと推定された。

3 原因食品

次のことから、本事件の主な原因食品をユッケとした。

- (1) 患者の 96%が共通してユッケを食しており、統計学的検索から発症との関連性が高い数値（オッズ比：砺波店 12.89、高岡駅南店 12.63）が示されていること
- (2) 未開封のユッケ用肉から検出した大腸菌と患者から検出した大腸菌の PFGE が一致していること
- (3) 他の食材の検査や施設のふき取り検査では、菌の検出がなかったこと
- (4) 大腸菌 O111(VT(-))を検出したユッケ用肉の加工日が 13 日であり、いずれの患者も、16 日以降に焼肉チェーン店を利用した者であったこと

4 事件発生の要因

事件が発生した要因は、系列チェーン店において、生食用食肉の衛生基準に基づく処理や表示がされていない原料肉を食肉卸売業者からユッケ用として仕入れ、また、焼肉店において客に提供する際にも生食用食肉の衛生基準に基づいた処理がなされていなかったことなど、その衛生管理に重大な不備があったことが挙げられる。ユッケ用肉は、焼肉店に納入される前の段階で細菌に汚染されており、食肉卸売業者、と畜場などのいずれかの処理過程で汚染された細菌が、除去されることなく客に提供されていたと考えられ、各段階において生食用食肉を提供する危険性が軽視されていたことが、事件発生の大きな要因であったと考えられた。

VII その他

本事件については、焼肉店利用者 4 名が死亡するなど、重大な被害が発生しており、疫学的、細菌学的、臨床学的に詳細な調査をすすめることが必要である。

今後、多方面からの研究推進により、本事件の原因や病態が明らかにされるとともに、食肉を取扱う関係者が新しい法規制等を遵守し、衛生管理を徹底することにより、このような事件が 2 度と繰り返されないことを願うものである。

腸管出血性大腸菌感染症 O111 によるアウトブレイクの全体像と 感染源および感染リスクの検討

研究分担者 岡部信彦 国立感染症研究所・感染症情報センター
研究協力者 八幡裕一郎、谷口清州、多田有希（国立感染症研究所・感染症情報センター）
三崎貴子、柳樂真佐実（同・実地疫学専門家養成コース(FETP)）

研究要旨

2011年4月下旬より発生した腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症が広域に発生し、重症者が多数報告された。本研究は EHEC O111 によるアウトブレイクの全体像と感染源および感染経路についての検討を行った。対象は2011年4月10日～29日までに焼肉レストラン A を利用し、症例定義に合致した症例とその同行者に関して、健康状態、喫食状況等について情報を保健所および医療機関から収集した。症例定義は2011年4月10日から29日までに焼肉チェーン A で喫食をし、消化器症状（下痢・血便・腹痛・嘔吐）があるか、HUS と診断された者で、便検査あるいは血清抗体検査で EHEC（O111 and/or O157）が検出された者とし、EHEC O111 については VT の有無は問わないこととした。対照は症例と同行し、消化器症状および他の症状がなく、焼肉チェーンで喫食した者とした。症例は96例で、O111 が陽性であった症例は85例であった。HUS の発症は EHEC O111 陽性者85例中34例（40.0%）であった。また、脳症は EHEC O111 陽性者85例中21例（24.7%）が発症し、HUS 発症者34例中では61.8%であった。死亡者は85例中5例（5.9%）であった。症例は男女ともほぼ同数であった。症例の年齢は15-19歳が最も多かった。EHEC O111 が陽性の症例ではユッケの喫食が発症に有意な関連があった（OR=26.181, 95%CI: 8.106-84.561。ヒトの便検体で分離された O111 の菌株と店舗に残っていた1パックの肉から分離された O111 の菌株は PFGE（Pulsed-Field Gel Electrophoresis）の結果、由来が同一と考えられた。EHEC 感染症の集団発生および重症化には O111 の関与が考えられた。ロジスティック回帰からユッケのオッズ比が大きく、ユッケ喫食者が発症と強い関連があることからユッケが O111 に汚染され、EHEC 感染症による集団食中毒を発生させたと考えられた。遡り調査では汚染源は特定できなかったが、ユッケの汚染源は店舗でのオペレーションの聞き取りに差が見られず、マニュアルに沿った加工を行っており、複数店舗で症例が発生し、さらに、店舗に残っていたブロック肉の1つから O111 が分離されていることから、特定の店舗での交差汚染等によりアウトブレイクが発生した可能性は低いと考えられ、本事例の汚染は特定の店舗での可能性は低いと考えられた。

A. 研究目的

2011年4月26日に富山県高岡厚生センターへ腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症疑いの患者（焼肉チェーン A の店舗 B 利用）の連絡が医療機関よりあった。翌日、EHEC が確定し、砺波厚生センターが営業停止処分を行った。4月28日に福井県で焼肉チェーン A の利用者からの EHEC 感染症患者発生の報告があり、高岡厚生センター管内では HUS での入院患者発生報告および高岡厚生センター管内での焼肉チェーン A の C 店利用者から複数の食中毒患者発生連絡があった。また、4月28日、29日に1例ずつの死亡例の報告があった。この他に横浜市の G 店でも4月23日に発

症した患者が発生していた。従って、本事例は広域的でかつ重篤度の高い EHEC 感染症である可能性が考えられ、その対策、感染源・感染経路の検討および全体像の把握を目的として研究を行った。

B. 研究方法

対象は2011年4月10日から29日までに焼肉チェーン A で喫食をし、消化器症状（下痢・血便・腹痛・嘔吐）があるか、HUS と診断された者で、便検査あるいは血清抗体検査で EHEC（O111 and/or O157）が検出された者を症例とした。なお症例は O111 が分離された場合は VT の有無は

問わないこととした。対照は症例と焼肉レストラン A に同行し、消化器症状および他の症状がなく、喫食した者とした。研究デザインは症例対照研究とした。調査方法は医療機関および厚生センターや保健所で収集した臨床所見、検査結果および喫食調査などのデータを収集した。情報提供にあたりそれぞれの医療機関に対して依頼文を送付した。

感染リスクの推定はロジスティック回帰分析を用いオッズ比 (OR) を算出した。セルの期待値が 5 未満の場合は検定に Fisher's Exact Test を利用した。また、その OR が有意な食品については Spearman の相関係数をそれぞれの食品に対して算出した。ユッケとの相関係数が有意で絶対値が 0.1 以上である食品はユッケを調整変数として調整オッズ比 (aOR) をロジスティック回帰分析で算出した。

廻り調査は焼肉チェーン A の店長からオペレーションの聞き取り、マニュアルの閲覧、流通経路、4 月中のユッケの 1 日の販売量、4 月中の 1 日の客数について保健所および焼肉チェーン A の店長より情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

情報収集は感染症法および食品衛生法の積極的疫学調査に基づく公衆衛生対策のための調査として行った。なお、本調査は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査において非該当 (倫理審査委員会にて審査する必要がないと判定) の研究として判定された。

C. 研究結果

医療機関および厚生センターないし保健所で把握し、本調査で収集した喫食者または接触者は 941 人であった。そのうち、症例定義を満たす者は 96 例であった。そのうち、EHEC O111 (VT の検出の有無を問わず) が分離された者あるいは抗体陽性者が 85 例であった。

症例の性別は EHEC O111 陽性者のうち男が 49.4% (42/85) で、年齢は 15 - 19 歳が 25.9% (22/85) で最も多く、次いで 20 - 24 歳が 14.1% (12/85) であった。症例で EHEC O157 (VT1, VT2, VT1,2) のみの検出は 11 例であった。

HUS は 34 名発症し、全例とも EHEC O111 が検査室診断により陽性 (分離または抗体価陽性) であった。HUS の発症は EHEC O111 陽性者 85 例中 34 例 (40.0%) であった。また、脳症は EHEC O111 陽性者 85 例中 21 例 (24.7%) が発症し、HUS 発症者 34 例中では 61.8% であった。死亡者は 85 例中 5 例 (5.9%)、HUS 発症者 34 例中 14.7%

であった。

対照の性別は性別が把握できている者のうち、男が 48.4% (149/308) で、年齢は年齢が把握できている者のうち、30 - 34 歳が 11.7% (27/230) で最も多く、次いで 0 - 4 歳が 11.3% (26/230) であった (表 1)。

焼肉チェーン A での症例 (EHEC O111 陽性者) の喫食日 (図 1) は 4 月 17 日の喫食から症例の発生が始まり、4 月 25 日の喫食者が最後の症例であった。4 月 23 日がピークで次いで 22 日が多かった。症例の発症日は 4 月 25 日がピークで、次いで 26 日であった (図 2)。症例の発生が最も多かった店舗は B 店であった。B 店は 4 月 27 日に営業停止処分を行うと共に、焼肉チェーン A 全体でユッケ販売自粛を行った。更に、焼き肉チェーン A は 4 月 29 日午後 5 時より全店舗営業自粛を行った。その後、焼肉チェーン A の再開はなかった。

EHEC O111 and/or O157 の確定例 (表 3-1、表 3-2) では、ユッケ (OR=29.693, 95%信頼区間 [95%CI] : 9.215 - 95.678)、やわらかハラミ (OR=2.032, 95%CI: 1.256 - 3.288)、ボンジリ (OR=2.393, 95%CI: 1.426 - 4.018)、盛岡冷麺 (OR=2.106, 95%CI: 1.263 - 3.513) が有意に EHEC 感染症発症と関係していた。

ユッケとの相関係数 (Spearman) はやわらかハラミ ($r=0.176, p<0.0001$)、ボンジリ ($r=0.155, p=0.0015$)、盛岡冷麺 ($r=0.249, p<0.0001$) が有意に 0.1 以上であった。ユッケで調整した OR (aOR) はボンジリ (aOR=1.842 95% CI: 1.051-3.230) のみが有意で他のメニューは有意でなかった。

EHEC O111 (O157 の重複感染含む) の確定例 (表 4-1、4-2) ではユッケの OR が 26.181 (95%CI: 8.106 - 84.561) 有意に EHEC 感染症発症と関連していた。ユッケ以外にもやわらかハラミ (OR=2.068, 95%CI: 1.251 - 3.418)、ボンジリ (OR=2.091, 95%CI: 1.206 - 3.626) が有意に EHEC O111 による消化器症状発症と関連していた。ユッケとの相関係数 (Spearman) はやわらかハラミ ($r=0.176, p<0.0001$)、ボンジリ ($r=0.142, p=0.0040$) が有意に関連していた。ユッケで調整したやわらかハラミ (aOR=1.536, 95%CI: 0.895-2.920)、ボンジリ (aOR=1.616, 95%CI: 0.895-2.920) は全て発症との有意な関連はなかった。

横浜市での I 店のユッケの肉から O111 が分離され VT は検出されなかった。この菌株とヒトからの便検体からの菌株との PFGE (Pulsed-Field Gel Electrophoresis) の結果は VT が未検出の株と VT2 検出の株で 1 バンド違いであった。

廻り調査は焼肉チェーン A で症例が発生した店舗及び非発生の店舗の店長からの聞き取りを行った。症例が発生した店舗および症例が発生しなかった店舗でのマニュアルの利用状況についての聞き取りでは、どの店舗もマニュアルを概ね遵守などをしており、ユッケ用の肉のカット、ユッケの盛り付けなどについてのオペレーションに大きな差はなかった。まな板の利用については表側と裏側の区別をするように右側に赤色のピンが来るようにすることがマニュアルに明記され、聞き取りを行った全店舗で実施していた。また、ピンの色は赤色の他に青色があり、青色はユッケ以外の肉のカット (焼肉用の肉) に利用されていた。

焼肉チェーン A の 20 店舗全ての 4 月分の客数およびユッケの販売数は土日に多い傾向がみられ、どの店舗も同じような状況であった。店長への聞き取りでは、全店舗として 4 月から和牛カルビを新規にメニューに加えたことでの販売促進は行なっていた。ユッケは客の来店時に、おすすめ商品として店員から紹介されていたが、ユッケの 1 日の販売数と 1 日の客数から算出した 1 人あたりのユッケ販売数は B 店の数日間を除き大きな違いはなかった。B 店では 1 人あたりのユッケ販売数が極端に多い日があったが、症例が極端に発生する時期より前であった。多数症例が発生した B 店や C 店では、ユッケの広告などによる販売促進キャンペーンなどを症例が発生した付近で行なっていなかった。

焼肉チェーン A の仕入はユッケがすべての店舗に共通の食肉加工施設より供給されていた。この他に、和牛カルビ、タン、和牛トロホルモン、キムチ、サンチュ、焼肉のタレが共通していた。ユッケ用の肉の流通については焼肉チェーン A および食肉加工施設でのロット管理がなされていなかったため、店舗に供給された肉の個体識別番号の追跡は行えなかった。

D. 考察

4 月 17 日の喫食から患者発生が始まり、4 月 25 日までの喫食者であった。患者の発生は B 店で最も多く、次いで C 店であった。B 店は 4 月 19 日の喫食者より症例が発生し、4 月 24 日が最後の症例発生で、6 日間の症例発生があった。B

店では 4 月 23 日の喫食者の発生が最も多く、次いで 22 日、21 日の順であった。C 店は 4 月 17 日に最初の症例が発生し、4 月 22 日が最後の症例発生であった。C 店の症例発生は 4 月 20 日が最も多く、次いで 18 日であった。

本研究では、症例中の HUS 発症割合が 40.0% であり、脳症発症割合が症例中では 24.7%、HUS 発症者中では 61.8% であり、死亡者が症例中 5.9%、HUS 発症者中 14.7% でこれまでの報告と比べても高い割合であった。ドイツの O104:H4 はこれまでに報告されてきた菌の性状にはない腸管凝集性があり、これまでと異なる発生状況であった。一方、本研究で検討したアウトブレイクにおける菌株の性状はドイツのような腸管凝集性などについての報告がないが、これまでの報告と比べ発症割合が高いため、菌の性状であるのか、それ以外の要因によるものであるのかについては今後の検討課題である。

本研究の症例定義を満たし、O111 陽性者のみの患者の発生は発生の多かった B 店および C 店では初発症例の喫食日に 2 日間の違いがあるが、それぞれ 6 日間の喫食者から症例が発生していた。長期間に渡り、汚染された肉が提供されていた可能性が考えられたが、B 店と C 店の患者発生数の違いについて検証するための十分な情報は得られなかった。店舗への立ち入りでの聞き取りからは店舗内でのオペレーションによる違いは考えられなかった。

粗のオッズ比では EHEC O111 のみの確定例を症例とし場合、ユッケのオッズ比が有意に高く、やわらかハラミとポンジリが有意であった。ユッケとやわらかハラミ及びポンジリに有意な相関があったため、ユッケで調整したオッズ比を算出したところ、やわらかハラミ及びポンジリは発症とは有意な関連がみられなかった。従って、やわらかハラミ及びポンジリについてはユッケが交絡因子として考えられ、見かけ上の関連であった。また、焼肉チェーン A の 1 店舗で収去した肉から EHEC O111VT(-) が検出され、PFGE でも便検体からの EHEC O111VT(-) と一致し、EHEC O111VT2 とは 1 バンド違いで、同一の起源と考えられることから、ユッケの肉が EHEC O111 に汚染され、EHEC O111 に汚染された肉を喫食した人が高頻度で発症したことが考えられた。

症例の発生は焼肉チェーン A の複数店舗で発生し、店舗でのオペレーションはマニュアルに沿ったオペレーションを実施していた。ユッケ用の肉は専用のまな板を利用し、交差汚染に配慮を行

なっており、複数店舗で症例が発生していることから、特定店舗内での交差汚染が同時に複数店舗で発生した可能性は低いと考えられた。一方で、B店、C店ではクーポン券の発行、ユッケ1人あたりの販売量の増加及び患者発生との検討を行ったが、これらの違いや実施が患者発生との関連について見いだせなかった。従って、特定の店舗内での肉の汚染によるアウトブレイク発生の可能性は低いと考えられたが、ロット管理がなされていないためこれ以上の検討は出来なかった。その理由として、警察の捜査により資料が押収されてしまったことも要因の1つであると考えられた。

ユッケの肉の汚染源については、焼肉チェーンAではロット管理がなされておらず、収去品あるいは参考品からの肉の個体識別番号のみが把握できるだけであった。汚染されたロットがどの店舗に配送され、いつ喫食されたのかについての検討はできなかった。牛の個体識別のための情報の管理及び伝達に関する特別措置法によると、牛肉の販売に関してはチェーンレストランも精肉店などと同様に提供している牛肉の個体識別番号を表示する義務がある。しかしながら、本事例では焼き肉チェーンAの店舗での個体識別番号表示は行われていなかった。牛肉のトレーサビリティについての遵守がなされていなかったと考えられる。仮にトレーサビリティの遵守が行われていれば、個体識別番号の把握が可能であったかもしれない。従って、今後はトレーサビリティの遵守が個体識別番号の把握につながり、汚染源の特定につながるかもしれない。今後同様の事例が発生した場合には少なくとも牛肉の場合は個体識別番号によるロットの追跡を行えるようにするためにもトレーサビリティの遵守を実施することが飲食店で必要であると考えられた。

富山県が厚生労働省へ報告した詳報では4月中に焼肉チェーンAを利用し、喫食から10時間以上経過して発症し、①血便を呈している者、②消化器症状（下痢、吐き気又は嘔吐、腹痛、渋り腹）が2つ以上あった者、③消化器症状が1つとそれ以外の症状（発熱37.5℃以上、倦怠感、頭痛など）が1つ以上ある者、④便から大腸菌O111あるいは腸管出血性大腸菌O111、O157を検出し、1つ以上の症状を呈する者のうち1つ以上を満たす181例が症例として報告された。本研究の症例は4月10日～29日に焼肉チェーンAを利用し、消化器症状（下痢、血便、腹痛、嘔吐）を少なくとも1つ呈し、検査EHEC O111（VTの検出の有無にかかわらず）and/or O157（菌分

離とVT検出または抗体陽性）を陽性者とした。本研究での症例定義は症例の情報の誤差をなるべく少なく抑えこむことを目的に設定したため、富山県の設定した中間とりまとめの症例定義と違いが生じた。本研究の症例定義に合致した症例は富山県の症例定義に合致した181例から条件をきつく設定して抽出された症例であるため、症例としての分母に関する齟齬は無く、むしろ報告を作成する場面で生じる症例定義の違いによる差であると考えられた。

E. 結論

EHEC感染症の集団発生および重症化にはO111の関与が考えられた。ロジスティック回帰からユッケのオッズ比が大きく、ユッケ喫食者が発症と強い関連があることからユッケがO111に汚染され、EHEC感染症による集団食中毒を発生させたと考えられた。ユッケの汚染源は店舗でのオペレーションの聞き取りに差が見られず、マニュアルに沿った加工をおこなっており、複数店舗で症例が発生しており、店舗に残っていたブロック肉1つからO111が分離されていることから、店舗での交差汚染等の可能性は低いと考えられ、汚染は特定の店舗が関与して発生したと考えるよりも別の汚染源によりアウトブレイクが発生した可能性が考えられた。

謝辞

ご協力をいただきました医療機関、自治体、保健所及び関係諸機関の皆様には厚く御礼申し上げます。

F. 健康危険情報

本事例の調査内容の概要については厚生労働省医薬食品局食品安全部食中毒対策室に既に連絡済み。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1. 対象者の属性

	全症例 ^{c)} (N=96)		O111 症例 ^{d)} (N=85)		対照(N=328)	
	人	%	人	%	人	%
性別 ^{a)}						
男	47/96	49.0	42/85	49.4	172/311	48.6
女	49/96	51.0	43/85	50.6	185/311	51.4
年齢 ^{b)}						
0-4 歳	2/96	2.1	2/85	2.4	26/233	11.2
5-9 歳	10/96	10.4	9/85	10.6	22/233	9.4
10-14 歳	8/96	8.3	8/85	9.4	21/233	9.0
15-19 歳	24/96	25.0	22/85	25.9	18/233	7.7
20-24 歳	13/96	13.5	12/85	14.1	16/233	6.9
25-29 歳	12/96	12.5	11/85	12.9	21/233	9.0
30-34 歳	6/96	6.3	3/85	3.5	27/233	11.6
35-39 歳	10/96	10.4	8/85	9.4	23/233	9.9
40-44 歳	6/96	6.3	5/85	5.9	22/233	9.4
45-49 歳	2/96	2.1	2/85	2.4	11/233	4.7
50-54 歳	0/96	0.0	0/85	0.0	9/233	3.9
55-59 歳	1/96	1.0	1/85	1.2	5/233	2.1
60-64 歳	1/96	1.0	1/85	1.2	8/233	3.4
65-69 歳	0/96	0.0	0/85	0.0	2/233	0.9
70 歳以上	1/96	1.0	1/85	1.2	2/233	0.9

a) 性別は対照の 17 人が性別不明

b) 年齢は対照の 95 人が年齢不明

c) 全症例: 症例定義を満たす者全て(O111 and/or O157 陽性)

d) O111 症例: 症例定義を満たし、O111 のみ陽性

表 2. 症例が呈した症状

	全症例 ^{a)}		O111 症例 ^{b)}	
	人	%	人	%
下痢	90/96	93.8	81/85	95.3
血便	47/96	49.0	47/85	55.3
腹痛	83/96	86.5	75/85	88.2
嘔気	22/96	22.9	22/85	25.9
嘔吐	28/96	29.2	26/85	30.6
発熱	33/96	34.4	30/85	35.3
せん妄	6/96	6.3	6/85	7.1
興奮	1/96	1.0	1/85	1.2
めまい	1/96	1.0	1/85	1.2
ミオクローヌス	1/96	1.0	1/85	1.2
不穏	3/96	3.1	3/85	3.5
痙攣	8/96	8.3	8/85	9.4
異常行動	1/96	1.0	1/85	1.2
傾眠	6/96	6.3	6/85	7.1
意識混濁	1/96	1.0	1/85	1.2
頭痛	8/96	8.3	8/85	9.4
幻覚幻視	1/96	1.0	1/85	1.2
幻視	1/96	1.0	1/85	1.2
意識障害	2/96	2.1	2/85	2.4
倦怠感	1/96	1.0	1/85	1.2

a) 全症例: 症例定義を満たす者全て(O111 and/or O157 陽性)

b) O111 症例: 症例定義を満たし、O111 のみ陽性

表 3-1. 喫食メニュー(焼肉類)と発症との関連(全症例)

	症例	対照	OR ^{b)}	95%CI ^{c)}	P 値
ユッケ	93/96	167/328	33.282	10.332-107.217	<0.0001
トントロ	39/96	131/328	1.108	0.681-1.803	0.6806
豚バラ	22/96	102/328	0.756	0.433-1.320	0.3252
塩ダレ若鶏	10/96	37/328	1.189	0.567-2.493	0.6459
上シロ	18/96	63/328	0.867	0.453-1.657	0.6653
塩ダレポンジリ	7/96	40/328	0.756	0.326-1.751	0.5141
鶏皮	16/96	32/328	1.989	1.015-3.898	0.0451
和牛カルビ	70/96	240/328	1.339	0.802-2.234	0.2639
和牛トロホルモン	32/96	110/328	1.056	0.633-1.762	0.8346
和牛カイノミ	6/96	27/328	0.640	0.218-1.880	0.4172
タン塩	44/96	136/328	1.539	0.958-2.475	0.0748
やわらかハラミ	38/96	80/328	2.467	1.497-4.064	0.0004
えびすコース	31/96	91/328	1.310	0.776-2.209	0.3120
塩ダレトントロ	7/96	33/328	0.905	0.387-2.118	0.8186
塩ダレ豚バラ	4/96	36/328	0.454	0.157-1.309	0.1439
若鶏	7/96	40/328	0.756	0.326-1.751	0.5141
ポンジリ	31/96	54/328	2.492	1.440-4.313	0.0011
上ミノ	9/96	36/328	1.122	0.519-2.426	0.7705
焼レバー	17/96	39/328	1.288	0.630-2.633	0.4873
豚ナンコツ ^{a)}	3/96	15/328	0.883	0.250-3.121	0.3954

a) P 値は Fisher's Exact test により算出

b) OR: オッズ比

c) 95%CI: 95%信頼区間

d) NA: 算出不能

表 3-2. 喫食メニュー(焼肉類以外)と発症との関連(全症例)

	症例	対照	OR ^{b)}	95%CI ^{c)}	P 値
焼野菜 ^{a)}	1/96	11/328	0.396	0.050-3.110	0.2074
海鮮焼イカ ^{a)}	0/96	8/328	NA ^{d)}		0.1282
海鮮焼エビ ^{a)}	2/96	6/328	1.274	0.260-6.242	0.5683
コーン焼 ^{a)}	2/96	10/328	0.884	0.190-4.112	0.4712
ウインナー	5/96	21/328	0.797	0.267-2.376	0.6837
ニンニク焼 ^{a)}	0/96	1/328	NA		0.7754
韓国岩海苔 ^{a)}	2/96	9/328	0.985	0.209-4.645	0.5353
もやしナムル ^{a)}	6/96	16/328	1.714	0.650-4.517	0.3698
キムチ盛り合わせ	16/96	43/328	1.664	0.876-3.162	0.1197
サンチュセット	15/96	59/328	0.868	0.444-1.697	0.6800
フレッシュサラダ	6/96	19/328	1.431	0.554-3.699	0.4595
無農薬サンチュ ^{a)}	1/96	10/328	0.437	0.055-3.460	0.2513
シーザーサラダ	16/96	60/328	1.225	0.666-2.254	0.5140
トマトスライス ^{a)}	3/96	11/328	0.733	0.161-3.337	0.6121
韓国風ピリ辛冷や奴 ^{a)}	1/96	4/328	1.110	0.123-10.060	0.6865
チャンジャ ^{a)}	2/96	4/328	2.247	0.405-12.473	0.4052
フライドポテト	5/96	26/328	0.844	0.314-2.265	0.7359
さくさくチーズフライ ^{a)}	2/96	11/328	0.802	0.174-3.686	0.4115
ナンコツから揚げ	11/96	21/328	2.520	1.165-5.449	0.0188
盛岡冷麺	31/96	60/328	1.922	1.107-3.336	0.0203
たまごクッパ ^{a)}	7/96	15/328	1.714	0.650-4.517	0.2024
ピリ辛クッパ ^{a)}	1/96	7/328	0.629	0.076-5.183	0.4317
たまごスープ	11/96	33/328	1.550	0.749-3.206	0.2378
野菜スープ ^{a)}	1/96	7/328	0.629	0.076-5.183	0.4317
ライス	55/96	184/328	1.332	0.829-2.140	0.2356
石焼きビビンバ	8/96	31/328	0.551	0.189-1.605	0.2748
お子様セット ^{a)}	1/96	8/328	0.549	0.068-4.450	0.3629

a) P 値は Fisher's Exact test により算出

b) OR: オッズ比

c) 95%CI: 95%信頼区間

d) NA: 算出不能

表 4-1. 喫食メニュー（焼肉類）と発症との関連（O111 症例のみ）

	症例	対照	OR ^{b)}	95%CI ^{c)}	P 値
ユッケ	82/85	167/328	39.527	9.561－163.415	<0.0001
トントロ	32/85	131/328	0.925	0.565－1.515	0.7578
豚バラ	19/85	102/328	0.648	0.369－1.136	0.1299
塩ダレ若鶏	10/85	37/328	1.063	0.505－2.236	0.8724
上シロ	13/85	63/328	0.770	0.401－1.478	0.4324
塩ダレポンジリ	7/85	40/328	0.655	0.282－1.518	0.3236
鶏皮	14/85	32/328	1.850	0.937－3.651	0.0762
和牛カルビ	60/85	240/328	0.917	0.538－1.562	0.7489
和牛トロホルモン	26/85	110/328	0.888	0.530－1.489	0.6533
和牛カイノミ	4/85	27/328	0.557	0.190－1.639	0.2882
タン塩	40/85	136/328	1.283	0.793－2.077	0.3095
やわらかハラミ	34/85	80/328	2.099	1.269－3.473	0.0039
えびすコース	25/85	91/328	1.104	0.652－1.868	0.7137
塩ダレトントロ	7/85	33/328	0.813	0.346－1.908	0.6338
塩ダレ豚バラ	4/85	36/328	0.406	0.140－1.173	0.0959
若鶏	7/85	40/328	0.655	0.282－1.518	0.3236
ポンジリ	25/85	54/328	2.150	1.239－3.731	0.0065
上ミノ	9/85	36/328	0.973	0.449－2.109	0.9454
焼レバー	11/85	39/328	1.117	0.545－2.286	0.7629
豚ナンコツ ^{a)}	3/85	15/328	0.773	0.218－2.734	0.4736

a) P 値は Fisher's Exact test により算出

b) OR: オッズ比

c) 95%CI: 95%信頼区間

d) NA: 算出不能

表 4-2. 喫食メニュー(焼肉類以外)と発症との関連(O111 症例のみ)

	症例	対照	OR ^{b)}	95%CI ^{c)}	P 値
焼野菜 ^{a)}	1/85	11/328	0.347	0.044-2.728	0.2546
海鮮焼イカ ^{a)}	0/85	8/328	NA ^{d)}		0.1555
海鮮焼エビ ^{a)}	2/85	6/328	1.309	0.259-6.605	0.5152
コーン焼 ^{a)}	2/85	10/328	0.776	0.167-3.609	0.5367
ウインナー ^{a)}	4/85	21/328	0.731	0.244-2.190	0.5756
ニンニク焼 ^{a)}	0/85	1/328	NA		0.7942
韓国岩海苔 ^{a)}	2/85	9/328	0.864	0.183-4.078	0.5979
もやしナムル ^{a)}	6/85	16/328	1.500	0.568-3.959	0.2876
キムチ盛り合わせ	15/85	43/328	1.441	0.757-2.743	0.2662
サンチュセット	12/85	59/328	0.760	0.388-1.489	0.4239
フレッシュサラダ ^{a)}	6/85	19/328	1.251	0.483-3.237	0.6443
無農薬サンチュ ^{a)}	1/85	10/328	0.383	0.048-3.036	0.3016
シーザーサラダ	16/85	60/328	1.051	0.570-1.939	0.8735
トマトスライス ^{a)}	2/85	11/328	0.703	0.153-3.233	0.4783
韓国風ピリ辛冷や奴 ^{a)}	1/85	4/328	0.976	0.108-8.848	0.7258
チャンジャ ^{a)}	2/85	4/328	1.976	0.356-10.973	0.3590
フライドポテト	5/85	26/328	0.735	0.274-1.976	0.5419
さくさくチーズフライ ^{a)}	2/85	11/328	0.703	0.153-3.233	0.4783
ナンコツから揚げ	11/85	21/328	2.203	1.017-4.771	0.0452
盛岡冷麺	23/85	60/328	1.684	0.967-2.935	0.0658
たまごクッパ ^{a)}	6/85	15/328	1.605	0.603-4.271	0.2481
ピリ辛クッパ ^{a)}	1/85	7/328	0.552	0.067-4.553	0.4848
たまごスープ	11/85	33/328	1.347	0.650-2.792	0.4231
野菜スープ ^{a)}	1/85	7/328	0.552	0.067-4.553	0.4848
ライス	48/85	184/328	1.043	0.643-1.693	0.8632
石焼きビビンバ	4/85	31/328	0.479	0.164-1.397	0.1777
お子様セット ^{a)}	1/85	8/328	0.482	0.059-3.907	0.4165

a) P 値は Fisher's Exact test により算出

b) OR: オッズ比

c) 95%CI: 95%信頼区間

d) NA: 算出不能

図1. 焼肉チェーンA喫食日
(O111陽性; N=85)

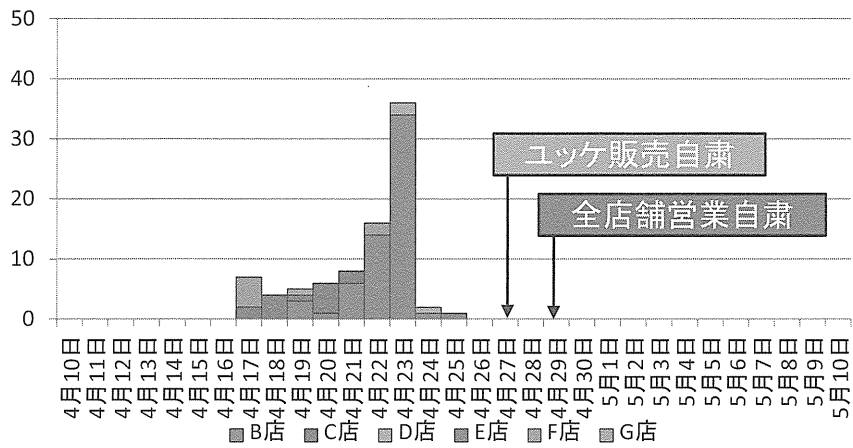
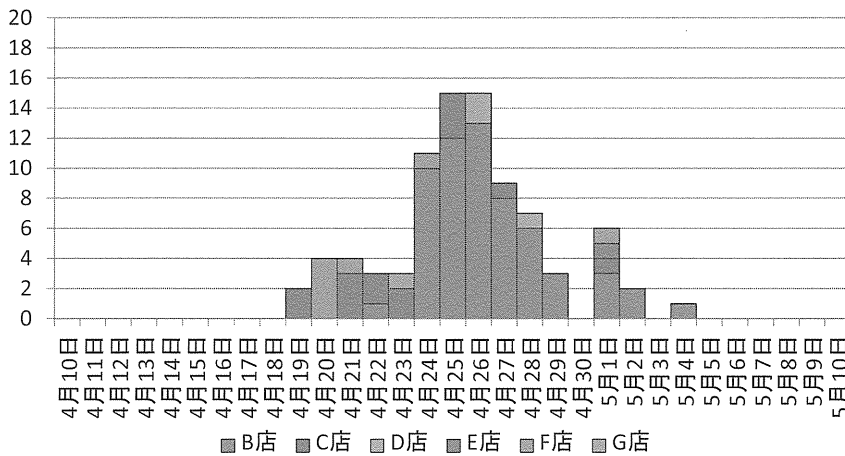


図2. 症例発症日 (O111陽性; N=85)



EHEC/O111 食中毒事例における 重症化の早期検知に関する研究

研究分担者 岡部信彦 国立感染症研究所・感染症情報センター
研究協力者 三崎貴子、柳樂真佐実（国立感染症研究所・感染症情報センター・実地疫学専門家養成コース(FETP)）、八幡裕一郎、谷口清州、多田有希（国立感染症研究所・感染症情報センター）、野坂俊介、宮崎 治（国立成育医療研究センター・放射線診療部）、高梨潤一（亀田メディカルセンター・小児科）、奥村彰久（順天堂大学医学部附属順天堂病院・小児科）、原田雅史（徳島大学病院・放射線科）

研究要旨 腸管出血性大腸菌（以下 EHEC）血清群 O111（以下 O111）による感染症の集団発生における疫学調査を実施し、全体像の把握と重症化の早期検知の指標を明らかにする。焼肉チェーン A 店での喫食歴があり便培養あるいは血清抗体価検査のいずれかで O111 による感染と診断された症例を対象とし、医療機関および保健所から症例の臨床および疫学情報を収集した。対象 85 例（男性 42 例、女性 43 例、年齢中央値 20 歳）中、溶血性尿毒症症候群（HUS）発症例は 34 例（40.0%）であり、HUS の 21 例（61.8%）が脳症を発症、5 例（14.7%）が死亡した。HUS の発症は 16 歳以上の成人女性例が多かった。重症化では、早期に結腸壁の著明な肥厚を認め強い腹痛が出現するため、画像診断で重症化を予測することが重要と考えられた。また、HUS 発症例では尿蛋白が出現し持続する傾向にあり、HUS の発症を検知するためには有用であると思われた。脳症発症例においては血小板減少が急激かつ高度なため、頻回な検査が望ましいと考える。経過中に異常言動・行動、意識障害、けいれんなどの神経症状が見られる場合は、脳症の発症を念頭に速やかに中枢神経系の画像診断を行うことが望ましく、可能な限り MRI 検査が推奨される。血清群 O157 による EHEC 感染症と同様に、O111 においても小児と女性は重症化のリスクが高い傾向にあり、早期から臨床症状の強い例は注意が必要であると思われた。重症化の早期検知には、臨床症状の注意深い観察に加え、画像診断や尿検査が有用であり、また血小板数の推移は重症化予測の一助になると考えられた。治療効果や予後については、今後更なる検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

2011年4月下旬～5月上旬に、富山県を中心とした焼肉チェーン店利用者から腸管出血性大腸菌（以下EHEC）血清群O111（以下O111）による感染症の患者が多数発生した。本事例は公衆衛生上の危惧、重症度とも高く、北陸地方および神奈川県と複数の自治体が関与していることから、リスク評価の高い事例であった。溶血性尿毒症症候群（HUS）や脳症の発症率、致死率のいずれも他のEHEC感染症事例と比較して高かったが、原因の解明は未だなされていない。本研究はEHEC O111感染症の全体像を把握し、重症者の臨床像、重症化のリスクおよび早期検知の可否を検討することを目的とする。

B. 研究方法

2011年4月10日～29日に焼肉チェーンA店（富山県、石川県、福井県、神奈川県）を利用し、便培養あるいは血清抗体価検査のいずれかで O111 による感染と診断されたものを対象とした（症例定義）。臨床情報は医療機関における診療録、看護記録、画像データ、検査データから収集し、喫食調査、行動歴、環境の接触および接触者は保健所で実施した調査データから収集した。

HUS の診断は、ドイツの EHEC 血清群 O104 アウトブレイクにおける HUS の Clinical criteria より改変し、溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害の 3 項目のうち少なくとも 2 つを有するものとした。また、血小板数が $150,000 \text{ cells/mm}^3$ 以下となった時点を HUS 発症時と定義した。

EHEC 感染症に伴う脳症は、EHEC 感染後に発症する急性の意識障害を主訴とする症候群とし、神経症状（異常言動・行動、意識障害、けいれん）あるいは画像所見（頭部 MRI 検査の T2 強調・FLAIR 画像で高信号、拡散強調画像で高信号もしくは血管性浮腫と細胞性浮腫の混在する状態に合致する所見）のいずれかが見られた場合に EHEC 脳症と定義した。意識障害は、インフルエンザ脳症のガイドラインに基づき、一定程度（傾眠ないしせん妄）以上の重症度と一定程度（12〜24 時間）以上の持続時間を有するものとした。

焼肉店で喫食後、何らかの消化器症状（下痢、血便、腹痛、嘔気、嘔吐など）が出現し持続する場合に症状の初発日を発症日（第 1 病日）とし、症例の全体像および HUS 発症例の臨床経過と検査データの変化を非発症例（以下 non-HUS）と比較検討した。

（倫理面への配慮）

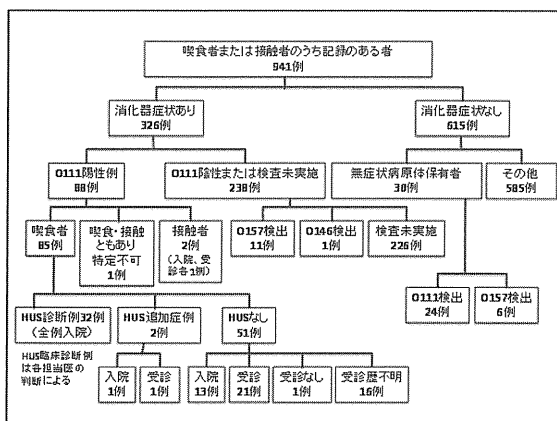
国立感染症研究所医学研究倫理審査委員会で非該当とされた。

C. 研究結果

医療機関もしくは保健所で把握が可能であった喫食者または接触者（相談者を含む）は 941 例であり、このうち 326 例は何らかの消化器症状が見られ、615 例は無症状であった。消化器症状のみられた 326 例中、便培養もしくは血清抗体検査で O111 による感染と診断されたのは 88 例で、うち 2 例は喫食歴がなく二次感染者と判明した。無症状であった 615 例中 30 例は無症状病原体保有者であった。うち 24 例から O111 が検出されている（図 1）。

喫食歴、接触歴ともあり、二次感染かどうかの特定が困難であった 1 例を除き、喫食歴があり O111 が検出された 85 例を O111 確定例として解析を行った。

図1 調査対象者内訳

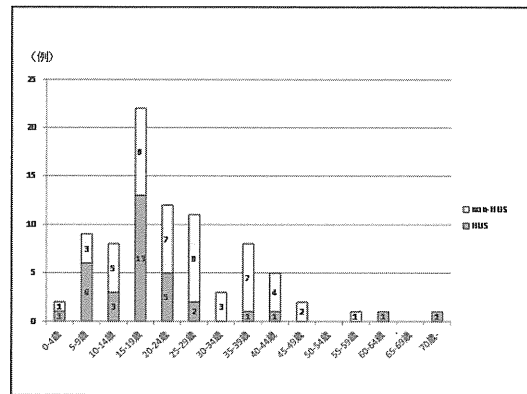


確定例内訳

確定例 85 例の内訳は、男性 42 例、女性 43 例、年齢中央値は 20 歳（1〜70 歳）であった。15〜19 歳が 22 例と最も多く、10〜30 歳代が 64 例(75.3%)を占めていた（図 2）。

利用店舗は B 店 59 例(69.4%)、C 店 14 例(16.5%)、D 店 3 例、E 店 1 例、F 店 7 例、G 店 1 例で、B 店および C 店の 2 店舗 (85.9%) に集中していた。

図2 年齢区分別 HUS 発症状況 (n=85)



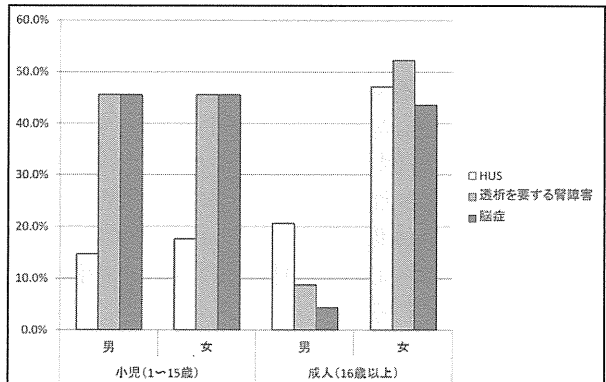
重症例の内訳と状況

各担当医により HUS と診断された者は 85 例中 32 例であったが、今回の定義により新たに 2 例（入院例 1 例、外来診察例 1 例）が追加され、HUS 発症例は 34 例（男性 12 例、女性 22 例）となった。34 例の年齢中央値は 17.5 歳（1〜70 歳）であった。16 歳以上の成人女性例が多く（47.1%）、成人男性では透析を要する腎障害（8.7%）や脳症（4.3%）は少ない傾向にあった（図 3）。

脳症発症例は、臨床診断に基づく調査では 17 例であったが、今回の定義により新たに 4 例が追加された。脳症を発症した 21 例は、いずれも HUS を合併していた。

死亡例は 5 例（確定例の 5.9%、HUS 発症例の 14.7%、脳症発症例の 23.8%）で、小児 2 例（いずれも男性）、成人 3 例（いずれも女性）であった。

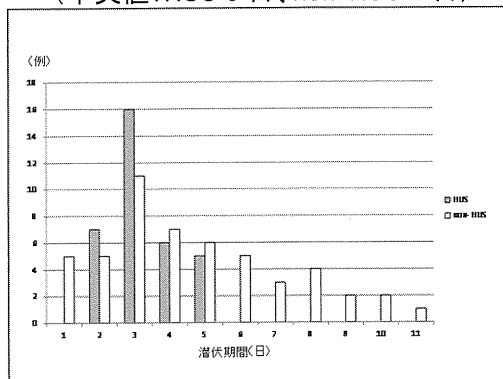
図3 小児例と成人例における HUS、腎障害および脳症の発症状況 (n=34)



潜伏期間

喫食から発症までの潜伏期間は1～11日（中央値3日）であったが、HUS発症例では2～5日（中央値3日）と比較的短かった（図4）。HUSの発症は第1～10病日（中央値第5病日）であった。

図4 HUS発症の有無における潜伏期間
（中央値:HUS 3日、non-HUS 4日）



臨床症状

HUS発症例の臨床症状は、下痢100.0%、血便94.1%、腹痛100.0%、嘔気・嘔吐76.5%、38.0℃以上の発熱70.6%、けいれん23.5%であった。けいれん出現例はいずれも脳症を発症していた。non-HUSでは、下痢92.2%、血便29.4%、腹痛80.4%、嘔気・嘔吐11.8%、38.0℃以上の発熱17.6%で、けいれんは見られなかった。

HUS発症例は腹痛が強く、34例中25例(73.5%)がペンタゾシンなどの鎮痛剤を静脈内投与されていた。non-HUSでは静脈内投与による鎮痛剤の使用は51例中6例(11.8%)であった。

検査データの推移

HUS発症前に尿検査が実施されていたのは26例であった。尿蛋白定性検査で(+)以上が出現するのはHUS発症4日前～発症翌日までで、尿蛋白異常出現からHUS発症までの中央値は1.5日であった。non-HUSで、持続的に尿蛋白が(+)以上を示す例はいなかった。

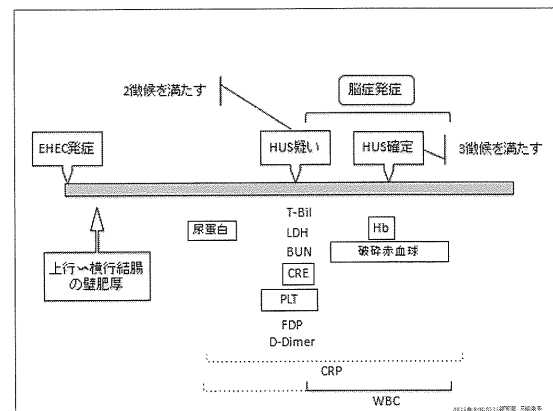
HUS発症時の血小板数は、脳症発症例では9,000～143,000 cells/mm³(中央値58,000 cells/mm³)で、脳症を発症しなかった例では22,000～150,000 cells/mm³(中央値128,000 cells/mm³)であった。

血清クレアチニン値、尿素窒素、総ビリルビン値、LDH、FDP、D-Dimer、電解質異常などは血小板数の低下とほぼ同時に見られ、その後貧血や破碎赤血球が出現する例が多かった（図5）。

CRP値は、脳症発症例中17例(81.0%)に5mg/dl

以上の上昇がみられたが、脳症を発症しなかった13例中でも7例(53.8%)が同様に高値を示した。

図5 EHEC発症からHUS発症までの流れ



画像検査の特徴

主にCT検査による腹部骨盤の画像所見では、上行結腸から横行結腸、下行結腸へと伸展する結腸壁の肥厚が特徴的であった。壁肥厚が強い例では内腔が虚脱しており、とくに死亡例等の重症例においては早期に広汎の壁肥厚が見られていた。進行すると、腹水の貯留や腎臓、脾臓、膵臓、肝臓、胆嚢など各臓器の腫大が出現し、腹水の増強とともに右優位の胸水貯留に伸展する例が多かった（表1）。

脳症と確定した21例中15例で、CTまたはMRIによる画像所見の異常が見られた。頭部MRI検査を実施した例では、いずれもT2強調・FLAIR画像で高信号、拡散強調画像で高信号を呈し、血管性浮腫と細胞性浮腫の混在する状態に合致する所見がみられた。

表1 EHEC感染症発症早期の腹部骨盤画像所見

HUS発症の有無	性別	年齢区分	病日	腹部CT所見
無	男	25-29	1	右半結腸壁肥厚
有	男*	5-9	2	広範囲の大腸全周性浮腫状肥厚、少量腹水
有	男	10-14	2	回結腸型腫重積、下行結腸や直腸壁肥厚なし、腹水なし
有	女*	70-	2	上行結腸から横行結腸遠位にかけての壁肥厚 上行結腸、横行結腸とも内腔虚脱
有	女	15-19	2	上行結腸壁肥厚、周囲に炎症波及、管腔に出血
有	女	10-14	2	盲腸から下行結腸にかけて著明な浮腫性の壁肥厚
有	女	15-19	2	全結腸浮腫性壁肥厚(上行結腸中心) 右腎嚢胞・髄質石灰化、少量腹水
無	女	15-19	2	上行結腸壁肥厚
無	男	15-19	2	上行結腸壁肥厚著明
無	男	20-24	2	右結腸壁肥厚

* 死亡例

D. 考察

我が国においては、EHEC感染症の原因となる血清群はO157に次いでO26が多く、O111は約4%程度と非常に少ない。重症例の報告もO157によるものが多数を占め、O111による感染症の疫学