

NESID登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究および  
腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

研究分担者 齊藤 剛仁 国立感染症研究所感染症疫学センター  
研究協力者 砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター  
研究協力者 幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター（追跡研究）  
研究協力者 濱田 陸 東京都立小児総合医療センター（追跡研究）  
研究協力者 加納 和彦 国立感染症研究所感染症疫学センター（NESID）  
研究協力者 河端 邦夫 国立感染症研究所感染症疫学センターFETP（NESID）

研究要旨

I. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

1999年4月に施行された感染症法に規定された疾患の監視を行う感染症発生動向調査（NESID）で報告された疾患のうち、食品媒介感染症であるコレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症、腸チフス、パラチフス、E型肝炎、A型肝炎を対象として、それらの発生状況とその詳細を解析し、今後の食中毒予防に必要な対策を明らかにすることを目的とした。

EHEC感染症は、2011、2012年の行政による規制が施行されて以降は、生肉・生レバー喫食による感染リスクは低下したが、一方で「冷やしきゅうり」や「浅漬け」等の非加熱処理で喫食する野菜等の汚染による食中毒が目立ってきた。また、これまで輸入感染症という扱いで国外感染例がほとんどであった腸チフスは、ここ数年国内感染が推定される感染者の集積や食中毒が発生しており、再び国内での感染者が増加する可能性が懸念されている。E型肝炎は、毎年報告が増加し続けており、感染源の食品としてブタ、シカ、イノシシなどの肉類喫食が一部で推定されていた。

国際化や食嗜好の多様化などの社会の変化により、食品媒介感染症は常に再興の可能性を含んでいる。継続したモニタリング活動で、各疾患の動向や詳細を把握し、現在の課題や問題点、今後増加する可能性のある疾患を予測することが可能であり、感染症サーベイランスから得られる情報は食中毒予防および対策のためには不可欠である。

II. 腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

全国で腸管出血性大腸菌（EHEC）感染に伴う溶血性尿毒症症候群（HUS）を発症した（EHEC-HUS）550例（2008～2014年に発症、診断時年齢30歳未満）を対象として、発症から数年経過した後の中・長期的な予後を明らかにするため、調査票を用いた郵送による追跡調査をおこなった。

対象者の60.5%（333例）から回答が得られた。調査票を送付した2016年時点での各HUS症例の通院状況は、約2割が経過観察のための通院を継続していたが、残りのおよそ8割弱は通院していなかった。通院していない主な理由は、医師による経過観察の終了が最も多く半数近くを占めた。次いで多かったのは他医療施設へ転院との理由であった。対象者のうち、5例の死亡が確認されたが、本調査で新たに明らかになった死亡例はいなかった。HUS発症後1年以上の経過観察がされているHUS症例のうち、11.8%に腎臓または神経系の後遺症が認められた。しかし、対象者の過半数（51%）は経過観察が1年に満たないという実態が明らかとなり、これらの症例について中・長期的な予後进行评估することは出来なかった。

本調査による後遺症の有無は、回答が得られたうちの半分未満における中・長期的な予後しか把握出来ておらず、より正確な実態把握のためには、転院例についての二次調査を含めたさらなる研究が必要である。

この3年間で、大きく2つに分けたテーマについての研究をおこなった。テーマごとにA. 研究目的～E. 結論について以下に分けて報告する。

## I. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

### A. 研究目的

感染症発生動向調査（NESID）で報告される食品媒介感染症について、国内感染例の推定感染原因・感染経路を含めた記述疫学をまとめるとともに、2014～2015年の発生状況と主なアウトブレイク事例の詳細を解析し、現在の食中毒事例の問題点を探り、今後の食中毒予防に必要な対策を明らかにすることを目的とした。対象は、全数把握疾患（1～5類）のうち、主に3類感染症〔コレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症、腸チフス、パラチフス〕と4類感染症のE型、A型肝炎である。

### B. 研究方法

感染症発生動向調査システム上のサブシステム「感染症発生動向調査」において、各都道府県・政令市・中核市の保健所から登録された対象疾患患者の電子データを用いた。対象期間は、2014年診断第1週～2015年第53週（疫学週）までの二年間で、患者の性、年齢、診断日、推定感染地、推定感染原因、感染原因である病原体とその血清型や毒素型、遺伝子型等の情報を対象項目とした。

また、アウトブレイク事例については、各自治体が発表したプレス資料や、厚生労働省食中毒統計で公表されている資料を用いた。

#### （倫理面への配慮）

感染症発生動向調査で届出された3～4類疾患は、患者の氏名・住所等の個人情報を含むため、取り扱いについてはIDやパスワード入力等が必須で、厳正に管理されている。データの集計・解析においては、個人情報は除いており、倫理面の問題は生じなかった。

### C. 研究結果

#### 1. 3類感染症（表1）

##### 1) コレラ

2012～2015年は、一桁の患者報告数が続いており、すべて国外感染例であった。ほとんどがコレラ菌01であったが、2014年の1例はコレラ菌0139で、推定感染地は中国であった。推定感染地域はフィリピンが多くを占めていた。感染原因として、いずれも現地渡航先での飲食による感染が推定されていた。

##### 2) 細菌性赤痢

2011年以降、減少傾向にある。2014、2015年に一時的に微増した（図1）。

国内での感染事例として、2014年10月に福岡県北九州市の幼稚園で起きた *Shigella sonnei* を原因菌種とする集団

発生で、保菌者を含め17例が報告された。また、2015年4～5月に東京都内の小学校で *S. sonnei* を原因菌種とする集団感染により、保菌者を含め5例が報告された。さらに、2016年には、2月に富山市内の保育所において *S. sonnei* を原因菌種とする集団感染事例が発生し、5例の感染者が報告されている。

集団感染事例と関連が分かっていない他の国内感染例では、経口感染が推定されかつ具体的な食品・食材の記載として、ごく一部の患者に「寿司」や「刺身」などの魚介類が報告されていた。また、少数ながら男性の同性間性的接触による感染との報告も認められた。しかし、多くは感染原因が不明であった。

### 3) EHEC 感染症

2011年と2012年に厚生労働省の施策として行われた、生食用食肉の規格基準の改正および生牛レバー提供の禁止により、2012年は年間報告数が一時的に減少した。しかし、2013年、2014年と再び4000例を超え、その後再び4000例を下回った。

2014年の増加の要因の一つとして、7月末に発生した大規模食中毒が挙げられた。当該事例は、静岡県の花火大会の露店で提供された冷やしキュウリが原因食品とされ、菌の血清群・毒素型はEHEC O157VT1VT2、食中毒統計では患者数510人、NESIDにおいてもこの事例に関連すると思われる感染者が300例以上報告されていた。また、ほぼ同時期に埼玉県内の保育所内で提供された給食を原因食品とする食中毒が発生し、患者数51例（食中毒統計より）、NESIDでは患者との接触者の無症状病原体保有者が計67例報告されていた。

一方2015年は報告数が3600例弱に大きく減少した。その理由として、2015年は前年のような大規模食中毒事例がなかったこと、EHECを原因菌種とした食中毒事例そのものも多くなかったことが考えられた。

2016年は2015年と比較して微増した。発生した主な食中毒の一つとして、東京都と千葉県の老人ホームにおいて、同一の給食事業者が提供した食事（きゅうりのゆかり和え）を原因とした食中毒があり、計6例が死亡（2016年9月14日現在）した。また、10月に入り神奈川県を中心として冷凍メンチカツの喫食による食中毒患者の発生が、複数自治体から広域にわたって報告され、NESIDでメンチカツ関連の記載があった把握可能な症例として、50例以上の感染者が報告されている。

2012年以降、生肉や生レバー喫食関連のEHEC感染者数は減少してきた。一方で、浅漬けや生野菜、サラダなど非加熱により喫食する食品を原因とした食中毒が目立つようになってきた。また、「そうざい半製品」と呼ばれる自分で加熱調理して仕上げる食品を介した食中毒も新たに

発生し、食品の製造・加工段階から消費者が喫食するまでの過程における総合的な食中毒予防の徹底の重要性があらためて浮き彫りとなった。

#### 4) 腸チフス

海外渡航者における流行地での感染、いわゆる輸入例が大半であった腸チフスは、直近3年間では国内感染例の増加が目立っている。3類感染症に類型が変更された2007年以降、発症前に海外渡航歴のない国内感染例は10例未満が続いていたが、2013年は26例、2014年は19例が報告された(図2)。

2013年の国内感染例の増加は、8-10月に関東近県で遺伝的関連性の高いチフス菌(*Salmonella* Typhi)株による感染の集積によるものであり、感染源は不明であるものの、diffuse outbreakである可能性が示唆された事例であった。

2014年は、8月に東京都内の飲食店において、当該店舗で調理し提供された食事及び弁当を原因食品としたチフス菌による食中毒が発生した(2000年12月にチフス菌を細菌性食中毒の病因物質として取扱うことが通達されて以降初の食中毒事例)。患者の共通食として、当該店舗が提供した「カレー弁当」が挙げられ、調理従事者の糞便からチフス菌が検出された。

さらに、2016年には9-10月にかけて、愛知県豊田市を中心に、国内感染の腸チフス患者の集積が認められ、無症状病原体保有者を含めて11例の感染者が報告されていた。各症例の感染原因・経路や症例間のつながりは不明であった。

#### 5) パラチフス

2012年までは年間20数例の報告であったが、2013年はカンボジアへの渡航者におけるパラチフス患者が集積し、50例と増加した。2014年には急減したものの、2015年はミャンマー渡航者におけるパラチフス患者報告が急増し32例が報告された。ミャンマー渡航者における患者は、前年(2014年)12月から毎月報告され始めており、2015年は国外感染例の58%(18/31)を占めた。2016年は20例の報告で、ミャンマー渡航者における患者も3例に減少した。

## 2. 4類感染症(表2)

### 1) E型肝炎(図3)

2011年の61例から翌2012年は121例と倍増し、以後増加し続けており、2016年の報告数356例は、2003年の「E型肝炎」として独立した4類感染症となって以降過去最多を更新した。

2014年、2015年の詳細な解析では、感染地域はほとんど(94-95%)が国内での

感染であった。都道府県別にみると、北海道から最も多くの報告がされていた。

国内感染例の感染経路として、飲食物を介した経口感染を疑われた者が全体の2/3近くを占めており(2014年67%、2015年62%)、具体的な食品名の記載があった患者のほとんどは肉類の喫食が疑われていた(2015年71/75例)。

肉類の動物種別では、2014年は多い順に、ブタ25例、シカ10例、イノシシ9例、2015年ブタ31例、イノシシが6例、ウマ6例、シカ、トリ各4例などが報告されていた(重複記載を含む)。また、肉類喫食が推定された患者のうち一部には、生または加熱不十分の肉を喫食したと記載されていた例もみられた。

### 2) A型肝炎(図4)

2011~2013年は年間100数十例台の報告が続いていたが、2014年は433例と増加した。その後は減少したが、2015、2016年ともに200数十例台の報告が続いている。

推定感染地域のほとんど(2014年86%、2015年77%)は国内であった。2014年の患者は、診断月で2-3月に集中しており、地域では比較的九州・瀬戸内地方からの報告が多いものの、西日本にとどまらず、関東から東北まで広く患者発生がみられた。A型肝炎ウイルスのゲノム解析によると、その多くは遺伝子型がIAに分類された。このIA(広域型)に汚染された食材などが短期間に全国規模で流通し、同一株による全国的な流行を発生したものと推測されたが、原因については依然不明のままであった。

2015年は、比較的1~3月に患者発生が多くみられるものの、通年で患者は報告されており、季節および地域集積性に大きな特徴は認められなかった。

2015年の国内感染例について感染原因経路を分析したところ、186例のうち飲食物を介した経口感染が疑われた者が138例(74%)で、さらに推定感染原因として食品名の記載があったのは67例(36%)であった。そのうち、記載されていた喫食食品として、カキ31例(うち生カキ記載13例)と、魚介類(カキを除く)27例が多数を占め、他に少数事例として飲料水(わき水や井戸水など)3例の報告があった。魚介類(カキを除く)の具体的な食材として、アサリは複数例において記載がみられ、他にホタテ、トリ貝、ハマグリ、イカ、エビ、タコなどの記載もみられた。カキの喫食による患者は、ほとんどが1~4月の診断として集積していたのに対し、魚介類(カキを除く)喫食による患者は、通年で発生が認められた。

## D. 考察

### 1. 3類感染症の発生に関して

2014年以降の発生状況で特徴的なものは、EHEC感染症と腸チフスである。

まず EHEC 感染症は、比較可能な 2007 年以降で 2015 年は最少報告数となった。EHEC の感染は、主に経口感染（食品/水媒介）と接触感染（有症状者または保菌者、保菌動物）の 2 つに分けられる。EHEC を原因とした食中毒や集団発生の規模や事例数によって、全体の EHEC 感染症報告数は大きく影響を受ける。前年（2014 年）は「冷やしキュウリ」を原因食品とした患者数 510 人の大規模食中毒事例が発生し、EHEC 感染症の年間報告数は 4000 例を超えた。しかし 2015、2016 年は、一事例あたり患者 100 例を超える大規模な食中毒は発生しなかった。また、EHEC を原因とした食中毒の事例数は、2014 年が 25 事例、患者数 766 人であったのに対し、2015 年は 17 事例、患者数 156 人、2016 年は 12 事例、患者数 176 人（食中毒統計平成 29 年 2 月 16 日現在）と、事例数、患者数が減少したことも EHEC 感染症報告数の減少した要因であった。一方で、EHEC 感染リスクの高い肉の生食については、厚労省の規制によって、かつてよりは大きく減少したものの、依然として少数ながら推定感染原因で報告されており、引き続き消費者に向けた食中毒予防のための注意喚起が必要である。また、近年食中毒の原因食品として話題となった「冷やしきゅうり」や「浅漬け」等の非加熱処理で喫食する野菜等の汚染による食中毒のリスクは、引き続き今後の課題として残されている。

次に腸チフスは、これまで海外感染例が多数を占めていたが、2013 年に関東近県で遺伝学的に関連性の高いチフス菌株の広域散発事例の発生、2014 年に東京都内の飲食店でチフス菌による食中毒事例が発生、したことで、本研究班の報告書において、再度国内での流行または集団発生が起こる可能性を指摘していたところ、2016 年に愛知県で発症前の海外渡航歴のない腸チフス患者の集積が認められた。疫学調査や分離された菌の分子疫学的解析結果は明らかとなっていないものの、発生時期や地域の集積性から、同一感染源による集団発生が示唆されている。近年は、腸チフス、パラチフスの患者として、留学や就労で日本に長期滞在する在留外国人も増えてきている。腸チフス、パラチフスの流行地域出身者が、友人や親類を訪ねるために母国へ渡航（VFR）した際に感染したものと推測された例もあった。輸入感染症として捉えられていた腸チフス、パラチフスであるが、国際化の進展にともない、日本の海外渡航者の増加だけでなく、流行地域から日本への人の流入を契機に、国内で両疾患の患者が頻発し、再び国内で集団感染、食中毒事例が発生することが懸念される。

細菌性赤痢は、2013 年が 143 例で当時の最少報告数となつて以降、一時報告数は下げ止まり感があつたが、2016 年は 121 例（2017 年 2 月 16 日現在）で過去最少の報告数を更新した。国外、国内ともに感染者は減少傾向にあるが、国内においては、小規模ながら保育施設や学校において毎年集団感染事例の発生が報告されている。また、国内感染の多

くは散発例であるが、感染原因は不明のままである。経口感染が推定された場合でも、具体的な食品や食材はほとんど記載されておらず、NESID における報告で感染原因を把握するには限界があると感じられた。EHEC 感染と同様に、細菌性赤痢は感染源調査の難しさが浮き彫りになっているが、食品媒介以外の性的接触感染（男性同性間）についても看過できなくなってきており、今後は菌株の解析結果も含め、感染経路別の動向把握が必要であると思われた。

## 2. 4 類感染症の発生に関して

2014 年以降も E 型肝炎の増加が目立っている。感染原因として多いブタ肉について、厚生労働省は、ブタの生肉（レバーを含む）の喫食により、E 型肝炎のみならずサルモネラ、カンピロバクターによる食中毒のリスクがある等、公衆衛生上のリスクが高いと判断し、平成 27 年 6 月 12 日から、ブタの生肉やレバー等の内臓肉を生食用として販売・提供することを禁止した。しかし、行政による規制があつたものの、2015 年の年間報告数は前年（2014 年）の 154 例を大きく上回り、2016 年にはさらに 356 例と増加し続けている。NESID における報告内容の記載は、診断した医師や自治体の調査報告に依存するため、必ずしも実態をすべて把握できるわけではない。また、報告数の増加には様々な要因が複合的に関係していると推測され、規制による報告数への影響や、増加の理由は NESID の詳細な解析だけで評価出来ないと思われた。

一方、A 型肝炎報告数は 2014 年をピークとして 2015 年以降は 200 数十例台に減少した。しかし、2011 年以降での比較では、2016 年と 2015 年はそれぞれ 2 番目、3 番目に多い報告数であり、患者報告の中には、ウイルスの分子疫学的解析でないと判断できない潜在的な流行があるのかもしれない。NESID で把握できる推定感染原因は、経口感染が疑われた患者の 4 割弱における報告で限られてはいるが、通年ではカキ以外の魚介類の喫食が感染源として推定され、1~4 月にカキの喫食を原因とする感染が上乘せされるといふおおよその傾向が示唆された。A 型肝炎ウイルスの潜伏期間が平均 4 週間と長いこと、感染源・感染経路の特定は難しく、ウイルスの分子疫学的解析と合わせた総合的な調査が今後の課題である。

## E. 結論

1. 2014~2015 年に NESID へ報告された 3, 4 類感染症の中から、食品媒介感染症に該当する 7 疾患の報告患者について、発生状況の動向を把握するとともに、推定された感染原因・経路についての詳細な解析を行った。

2. EHEC 感染症では、生肉喫食による感染リスクは低下したが、非加熱処理で喫食する野菜等の汚染による食中毒のリスクが目立ってきた。

3. 近年、腸チフスの国内における流行や食中毒発生の可能性が高まりつつある。

4. E 型肝炎の報告が増加し続けており、経口感染による原因食品の一部として、ブタ、シカ、イノシシなどの肉類喫食が報告されていた。

5. 細菌性赤痢や A 型肝炎の患者は、NESID で得られる感染原因の情報は限られており、感染源等の究明には、疫学情報のみならず分離菌やウイルス株の分子疫学的解析を合わせた総合的な判断が必須である。

6. NESID で得られる情報は、感染原因・

経路の内容については制約があるものの、各疾患の現状や問題点を明らかにし、食中毒予防および対策の上で不可欠な情報である。

表 1. 3類感染症の年別報告数 2011～2016年

西暦	コレラ	細菌性赤痢	EHEC感染症	腸チフス	パラチフス
11	12	300	3,940	21	23
12	3	214	3,768	36	24
13	4	143	4,044	65	50
14	5	158	4,152	53	16
15	7	156	3,573	37	32
16	10	121	3,646	52	20

赤字（2016年）は暫定数 2017年2月10日現在

表 2. 4類感染症(E, A型肝炎)の年別報告数 2011～2016年

西暦	E型肝炎	A型肝炎
11	61	176
12	121	157
13	127	128
14	154	433
15	213	243
16	356	271

赤字（2016年）は暫定数 2017年2月10日現在

図 1. 細菌性赤痢の年別・感染地域別報告数（2011～2015年）

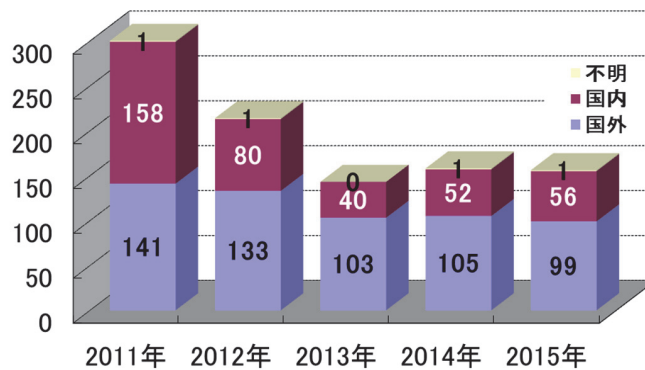


図 2. 腸チフスの年別・感染地域別報告数（2011～2015年）

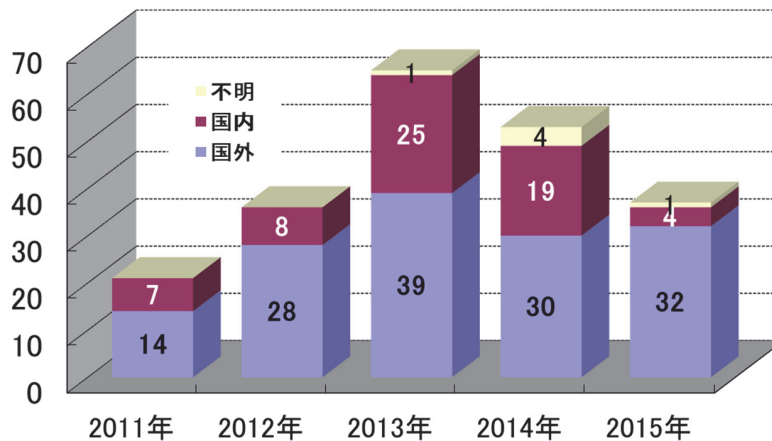


図3. 診断月別・感染地域別 E型肝炎感染者 2015年

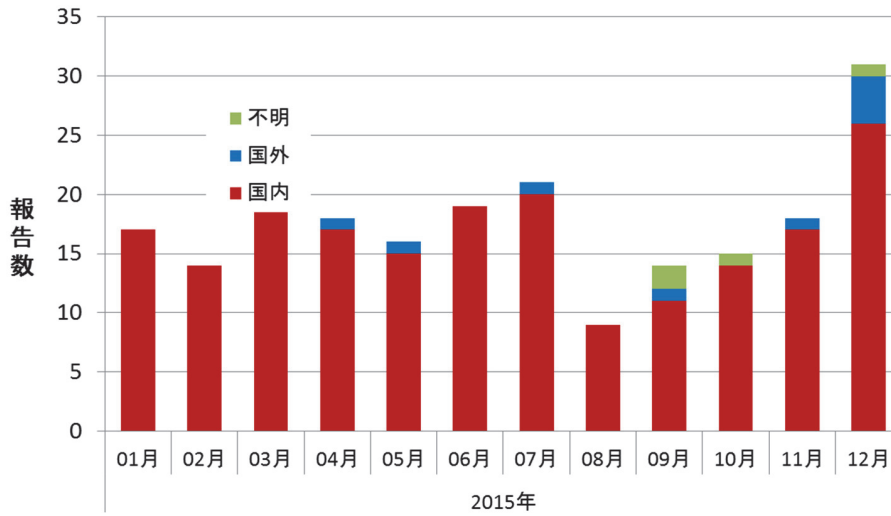
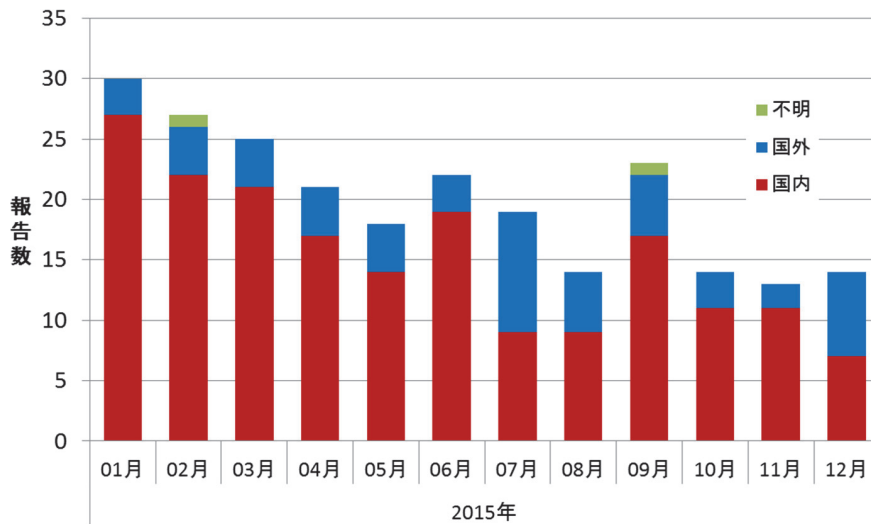


図4. 診断月別・感染地域別 A型肝炎感染者 2015年



## II. 腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

### A. 研究目的

溶血性尿毒症症候群 (HUS) は、溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を 3 主徴とする症候群で、志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) に由来する腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症の重篤な合併症の一つである。EHEC (STEC) 感染に伴う HUS 発症 (EHEC-HUS) は、小児を中心として年間約 80-100 例程度報告されている。これまで EHEC-HUS は、一般に予後良好とされていた。しかし近年、国内および国外でも EHEC の集団感染で多数の HUS 発症が報告された事例が起こり、死亡例も報告されている。また国外の文献では、HUS が一旦治癒し数年経過した後、再び後遺症が発生する可能性も指摘されている。

本研究は、EHEC-HUS を発症した症例に対し、発症から数年経過した後の中・長期的な予後について、後遺症の有無を追跡調査により明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

2008 年(平成 20 年)~2014 年(平成 26 年)に感染症発生動向調査 (NESID) で 3 類 EHEC 感染症の届出がされた症例のうち、HUS の発症歴があり、かつ診断時年齢が 30 歳未満の 550 例を対象とした。対象者の症例リストの作成のために、NESID システム上のサブシステム「感染症発生動向調査」において、各都道府県・政令市・中核市の保健所から登録された 3 類 EHEC 感染症の電子データを用いた。

追跡調査を行うため、「EHEC 感染症の溶血性尿毒症症候群 (HUS) 後遺症に関する調査票」の作成を行った。質問項目を検討する上で、過去国内・外で報告されている HUS の後遺症に関する論文や、「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」(2014 五十嵐隆編、東京医学社)を参考とした。また、実際に現場で診療に携わっている臨床医からも意見を聴取し、質問の明確さや回答のしやすさ等細かい部分も含めて調査票に反映させた。最終的に調査票に含めた質問項目は以下の 4 項目：Ⅰ. 医療施設への通院状況、Ⅱ. 急性期における情報、Ⅲ. 予後 (調査票記入時または最終診察時)、Ⅳ. 後遺症。

方法は、対象となる 550 例の EHEC-HUS 発症例を診断後に保健所へ届出た医師の所属する医療施設計 336 施設 (図 5) を対象として調査票を郵送し、各症例について記入および返送を依頼した。調査票は 2016 年 8 月 19 日(金)に一斉発送し、回答の〆切を同年 10 月 31 日(月)とした。なお、一医療施設当たり 5 例以上の対象者がいる 10 の医療施設に対しては、郵送ではなく 8~10 月にかけて直接訪問して担当者に研究目的の説明をおこない、調査票への記入を依頼した。また、〆切までに回答がなかった一部の医療施設に対しては、電話によるリマインドをおこない、調査への協力を依頼した。

を依頼した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査」を受け、承認済である (平成 26 年 8 月 4 日)。「受付番号 509 研究課題名「腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究」」HUS 発症例のデータソースは、NESID への 3 類 EHEC 感染症としての届出であるが、氏名・住所等の個人情報を含むため、取り扱いについては ID やパスワード入力等が必須で、厳正に管理されている。一度 NESID へ報告された症例の追跡調査であるため、症例は連結可能匿名化された情報を提供される。公表される結果は年齢、性別、予後等の情報のみで、氏名、生年月日、治療を受けた医療機関名など個人を識別 (あるいは推測) できるような情報は含まれない。

### C. 研究結果

#### 1. 回収率

336 施設 550 例 (男性 221、女性 329) の対象者に対し、200 施設 (59.5%) 333 例 (60.5%) から回答が得られた (2017 年 2 月 10 日現在)。性別では男性 131 例 (59.3%)、女性 202 例 (61.4%) であった。

#### 1) 診断年別

2008~2014 年の各年の有効回答数はそれぞれ 46、40、42、55、43、51、56 例であった。回収率ももっとも高かったのは 2014 年の 67.5%、次いで 2011 年の 65.5%、2013 年の 65.4% であり、最も低かったのは 2009 年の 52.6% であった。なお、2011 年の回収率については、当該年に起きた富山県の焼肉チェーン店におけるユッケ喫食を原因とした食中毒事例に関連する HUS 発症例について、こちらから医療施設へ電話によるリマインドをかけたことが影響している。

#### 2) 年齢別 (図 6)

対象者の 5 歳区切りの年齢群別では、0-4 歳が 274 例 (42%) で最も多く、年齢が上がるに連れて対象者数は減少している。性別では、全ての年齢群で女性が男性の対象者よりも多い。回収率は、対象者数の少ない 10 歳以上の年齢群では男女別でばらつきがみられるものの、10 歳未満においては、男女いずれも 6 割程度の回収率であった。

#### 2. 「EHEC 感染症の溶血性尿毒症症候群 (HUS) 後遺症に関する調査票」の回答

##### 1) 医療施設への通院状況 (調査時点)

調査票記入日時点における当該施設への HUS 症例の通院状況についての質問では、有効回答数 333 例のうち、最も多かったのが「通院していない」261 例 (78.4%)、次いで「通院中 (経過観察継続中)」66 例 (19.8%)、「その他」6 例 (1.8%)、で「入



院中 (HUS に関連する症状または後遺症の治療を目的として)」の回答はなかった (表 3)。

「通院していない」場合の理由として、最も多かったのが『経過観察終了』123 例 (47.1%)、次いで『他医療施設へ転院』91 例 (34.9%)、『患者自身の都合』36 例 (13.8%)、『その他』9 例 (3.4%)、『不明・記載なし』2 例であった (表 4)。

## 2) 急性期における情報

### (1) 臨床症状・所見

急性期における 2 つの症状 (血便、痙攣重積) の有無についての質問では、「血便」有りが 79.9% (255 例/319)、「痙攣重積」有りが 6.9% (22 例/317) であった。

### (2) 治療 (複数選択可)

急性期に施行された治療についての質問では、最も回答が多かった治療は、「抗生剤の使用」214 例 (64.3%)、次いで「RBC 輸血」159 例 (47.7%)、「透析療法 (血液透析、腹膜透析、持続的血液濾過透析のいずれか)」87 例 (26.1%)、「人口呼吸管理」48 例 (14.4%)、「血漿交換療法」23 例 (6.9%) であった (表 5)。

抗生剤を使用された 214 例のうち、単剤または複数薬剤の併用により、ホスホマイシン (FOM) が 148 例 (69.2%) で最も多く使用されており、次いで多かったものはセフトリアキソン (CTRX) が 21 例 (9.8%) であった。

透析療法を施された 87 例の内訳は、血液透析 32 例 (36.8%)、持続的血液濾過透析 31 例 (35.6%)、腹膜透析 7 例で、残りの 17 例は前述の 2 つないし 3 つの併用であった。

人工呼吸管理 48 例の主たる適応理由の内訳は、「持続透析」が 29 例 (60.4%) で最も多く、他に「けいれん重積」7 例、「呼吸」5 例などの回答であった。

また、その他に施された治療として、ステロイドパルス療法、フロモックス (ラシックス; 利尿剤)、γグロブリン、トロンボモデュリンアルファ (リコモジュリン)、などの記載が散見された。

## 3) 予後

調査票記入時または最終診察時における予後についての質問では、「生存」が 294 例 (88.3%)、「死亡」が 3 例 (1.0%)、「不明・記載なし」が 36 例 (10.8%) であった。

「生存」の 294 例について、後遺症の有無に対する質問では、「有り」が 24 例 (8.2%)、「無し」が 243 例 (82.7%)、「詳細不明」27 例 (9.2%) であった。なお、「有り」の回答のうち、2 例は『転院先の医療施設で死亡』との記載があり、本調査で回答の得られた患者のうち、死亡が確認されたのは計 5 例であるが、これらはすべて NESID 報告時点で既に死亡と報告されていた症例であった。

## 4) 経過観察期間の算出 (表 6)

調査対象者の HUS 発症年月は、NESID 報告によるデータベースですべて把握済である。HUS 発症年月を始点として、HUS 発症例の経過観察期間を算出するために、1) 医療施設への通院状況の質問で、「通院中 (経過観察継続中)」との回答の場合は『調査票記入年月』を、通院中以外の回答の場合は『最終診察年月』を、それぞれ経過観察の終点とした。

有効回答 333 例中、終点の記載があり経過観察期間の算出が出来たのは 294 例 (88.3%) であった。このうち、経過観察が 3 カ月未満だったのは 95 例 (32.3%)、1 年未満が 150 例 (51.0%)、1 年以上 4 年未満が 102 例 (34.7%)、4 年以上は 42 例 (14.3%) であった (図 7)。

## 5) 後遺症

経過観察期間が 1 年以上ある 144 例を対象とした発症例では、17 例 (11.8%) に HUS に関係する後遺症が認められた (複数回答を含む)。

腎後遺症が 13 例、腎臓以外の後遺症が 6 例報告され、腎後遺症の詳細は、腎機能低下 8 例、蛋白尿 6 例、血尿 5 例、高血圧 3 例、尿細管機能障害 3 例、維持透析 1 例であった (表 7)。また、腎外後遺症の 6 例は、いずれも神経系の後遺症であり、詳細な内訳として、歩行異常・障害 3 例、難聴・聴覚障害 2 例、症候群てんかん 1 例などが記載されていた (表 8)。なお、腎外後遺症として、これまで文献等で報告されている慢性膵炎や糖尿病、循環器系の後遺症はなかった。

## D. 考察

### 1. 対象医療施設と回収率

調査対象施設は、山梨県を除く 46 都道府県の 336 施設であり、対象期間中に HUS 発症例の届出があった数は一医療施設あたり最少で 1 例~最多で 11 例に分布していた。本調査は基本的に郵送による調査でおこなう計画とした。しかし、調査票回収率は低いと事前に予想していたため、少しでも回収率を上げるためにも、一医療施設あたり 5 例以上の HUS 症例のいた 10 施設に対しては、直接担当者との面会の約束を取り、当該施設へ直接訪問し、研究の主旨を説明して調査協力を依頼した。また、2011 年に発生したユッケ喫食を原因とした食中毒事例の HUS 症例に対しては、本研究の対象者で最も多い HUS の集団発生事例ということもあり、〆切期限までに回答の得られなかった医療施設には電話でリマインドをかけ、調査協力をお願いした。

実際には、200 施設 (59.5%)、333 例 (60.5%) と予想を大きく上回る回答が得られた。回収率向上のために準備した事前の研究計画および方法がかなり効果的であったものと思われる。また、それ以上に現場で実際に診療にあたっている臨床医の方々のご協力によるところが非常に大きかった。

調査対象施設から回答返信が得られなかった理由の一つに、調査票がきちんと適切な回

答者の手元に届いていない可能性が考えられた。NESID 報告によるデータベースでは、届出医の氏名と医療施設名しかなく、診療科や医師名等、郵送の宛先に具体性を示せなかったことは本研究の制約の一つであった。また、今回直接訪問による依頼が出来なかった複数の HUS 発症例 (3~4 例) があつた医療施設からの回収率が低かつたことが特徴的であり、これらの施設は、地域における高次医療機関であると予想され、複数例の HUS 対象者が複数の診療科にまたがつていて、調査票のとりまとめと返信が困難であつたのかもしれない。さらに、調査票を郵送した時点で、既に宛先不明で届かなかつた医療施設が 2 施設あり、対象者の発症・診断が古くは 2008 年の情報でもあることから、対象医療施設の廃業や統合、経営母体の変更などの影響も未回収に一部影響していた。

## 2. 調査票の回答内容

2016 年の調査時における医療施設への通院状況では、通院中 (経過観察中) が 66 例 (19.8%) であつた。その過半数 (65%) は HUS の発症が 2012~2014 年と直近 3~4 年の発症例であつたが、5 年以上が経過した 2008~2010 年発症例の 16 例 (24%) も経過観察が継続されていた。一方、通院していない 261 例の理由で、その半数近く (47%) が経過観察終了との理由であり、HUS 発症例の重症度を考慮した上で、その後の経過観察は医療施設または担当医の判断に任されているものと想像された。通院していない理由の 2 番目に多かつた「他医療施設へ転院」の 91 例については、調査対象施設との兼ね合い上、事前に一定数いるであろうとは予想されており、本調査でどの程度の割合が該当するのか明らかにすることが出来た。

HUS 発症例の急性期の情報として、症状は「血便あり」が約 8 割の回答で、従来の NESID で報告されていた HUS 発症例における血便の割合 8~9 割弱という結果と一致しており、必ずしも HUS 発症例全てが血便を呈するわけではないということを示す結果となつた。また、施行された治療で最も多かつた「抗生剤の使用」は約 64% の回答であり、NESID のサーベイランスに関係する問い合わせで従来から得られていた約 8 割よりは低い数字であつた。EHEC 感染に対する抗生剤の使用と HUS 発症に関しては一定の結論が得られていないが、施設によって対応は異なるものと思われた。なお、使用された抗生剤は、約 7 割が単剤または併剤でホスホマイシン (FOM) が最も多く使用されており、NESID 問い合わせで得られた報告と同様であつた。

本調査で回答の得られた症例において、新たに死亡例の報告はなかつた。回答のあつた死亡 5 例中、4 例は HUS 発症後まもなくの死亡であり、1 例は発症からおよそ 6 ヶ月後に死亡していたが、いずれも NESID で死亡が記録されていた。

HUS 発症後の経過観察期間の算出できた症例の分析では、観察期間 1 年未満が過半数 (51.0%) を占めており、実際の臨床現場におい

ては HUS 発症例に対して長期のフォローアップがされていない実態が明らかとなつた。本調査の対象者は、「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」が公表された 2014 年よりも前に発症した患者がほとんどであり、ガイドライン作成以前の実情を反映したものと考えられる。HUS 発症後最低 5 年間定期的な経過観察を推奨 (急性期の重症度に応じて、~15 年間) している当該ガイドライン公表後に発症した HUS のフォローアップ状況は、本調査の結果と比較して変化しているものと予想される。

経過観察が 1 年以上されている患者において、11.8% に何らかの HUS に関連した後遺症があることが確認された。過去 2001~2002 年の HUS 発症例を対象として国内で行われた全国調査では後遺症ありが 13% と報告されており、本研究の結果も同等の割合であつた。しかし、過去の調査は、EHEC による感染以外を原因とした HUS 発症例も対象とされており、本研究の対象者と単純に比較出来ないため、解釈には注意が必要である。後遺症の多くは腎後遺症であり、内訳として尿異常 (蛋白尿、血尿) が 11 例、腎機能低下が 8 例、などが多くを占めた。一方、腎外後遺症としては、歩行異常・障害や聴覚障害など神経系後遺症のみが報告されており、従来から指摘されているとおり、少数ながらも神経学的後遺症が引き起こされていることが示された。なお、経過観察期間が 1 年以上の HUS 症例は、有効回答の得られた症例の 43% でしかなく、半数以上は長期のフォローが出来ていない。特に、通院状況の質問で、『他医療施設へ転院』とされた患者については、重症のためより高度医療の提供可能な他施設へ転院したものが多くと推測され、本調査におけるフォローが不完全でもあり、有後遺症の患者が潜在している可能性が高いと想像された。転院例については、調査票の質問により転院先の医療施設名も得られているため、これらの転院先に対しての後遺症調査 (二次調査) を行うことで、より詳細な後遺症の実態を把握できるものと思われる。しかし、本研究班においては、人的、時間的、予算的な制約があるため、転院例に対する二次調査は計画出来なかつた。本研究によって、HUS 発症例のその後のフォローアップ状況の実態を明らかにすることができたが、中・長期的予後の評価という目的達成のためには、上述した二次調査を含めたさらなる研究が必要である。

## E. 結論

1. 対象とした HUS 発症例の予後で、新たな死亡例は認められなかつた。
2. HUS 発症後 1 年以上の経過観察が出来た症例のうち、17 例 (11.8%) においてなんらかの HUS に関する後遺症が確認された。
3. 回答のあつた HUS 症例の過半数は発症後の経過観察が 1 年に満たず、これらの症例の中・長期的な予後の評価は出来なかつた。

図5 調査対象一医療施設当たりの  
HUS届出数の割合  
2008-2014年 (n=336施設)

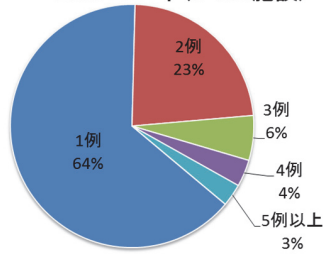


図6 年齢群別・性別調査対象者数と有効回答数

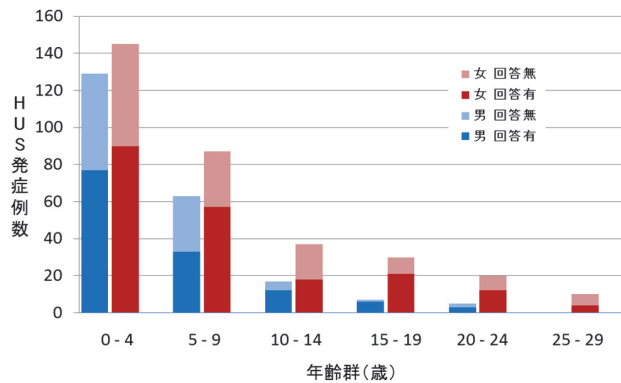


表3 医療施設への通院状況 (調査票記入日時点) 有効回答 n=333

通院状況	症例数 (人)	割合 (%)
通院していない*	261	78.4
通院中(経過観察継続中)	66	19.8
その他	6	1.8
入院中	0	0

表4 表3の通院していない理由 有効回答 n=261

理由	症例数 (人)	割合 (%)
経過観察終了	123	47.1
他医療施設へ転院	91	34.9
患者自身の都合	36	13.8
その他	9	3.4
不明・未記載	2	0.8

表5 急性期において施行された治療 (複数回答可) 有効回答 n=333

施行した治療 (複数選択)	症例数 (人)	割合 (%)
抗生剤の使用	214	64.3
RBC輸血	159	47.7
透析療法	87	26.1
人工呼吸管理	48	14.4
血漿交換療法	23	6.9

表 6 調査票記入時または最終診察時の日付記載あり\*内訳  
観察期間（月数）の算出が可能  
\*通院中の場合「調査票記入年月」、それ以外の場合「最終診察年月」

通院状況	症例数 (人)	観察期間 算出可能	割合 (%)
有効回答	333	294	88.3
通院中(経過観察中)	66	66	100.0
通院していない	<理由>		
経過観察終了	123	118	95.9
他医療施設へ転院	91	67	73.6
患者自身の都合	36	33	91.7
その他	9	7	77.8
不明・未記載	2	1	50.0
その他	6	2	33.3

図 7 HUS 発症例の経過観察期間の分布と割合 有効回答 n=294

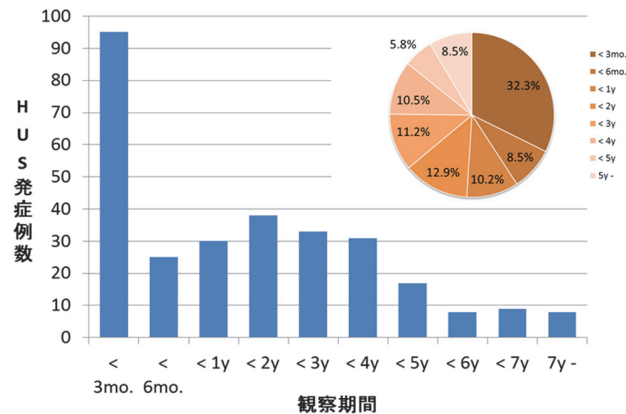


表 7 腎後遺症の詳細内訳 回答 n=13（複数回答を含む）

腎後遺症	症例数 (人)
腎機能低下	8
蛋白尿	6
血尿	5
高血圧	3
尿細管機能障害	3
維持透析	1

表 8 腎外後遺症の詳細内訳 回答 n=13（複数回答を含む）

腎外後遺症	症例数 (人)
神経系	6
(詳細)	
歩行異常・障害	3
難聴・聴覚障害	2
症候群てんかん	1

調査票の回答と返信にご協力いただいた以下の施設(n=200)に深謝いたします。  
 (一部調査票の回答があった患者が届出された当時の医療施設名での記載あり)

都道府県	医療施設名	
北海道	手稲溪仁会病院	千葉県
	愛育病院	
	滝川市立病院	
	北海道消化器科病院	
	恵佑会第2病院	
	北海道病院	
	北海道子ども総合医療療育センター	
	医療法人社団慶愛病院	
	北海道社会事業協会帯広病院	
	北見赤十字病院	
青森県	江別市立病院	東京都
	市立千歳市民病院	
	青森市民病院	
岩手県	八戸市立市民病院	東京都
	三沢市立三沢病院	
	もりおかこども病院	
宮城県	岩手県立中央病院	東京都
	川原田小児科医院	
	仙台医療センター	
秋田県	仙台市立病院	東京都
	大崎市民病院	
	秋田大学医学部附属病院	
山形県	中通総合病院	東京都
	市立横手病院	
	米沢市立病院	
茨城県	山形県立新庄病院	東京都
	公立置賜総合病院	
	日立総合病院	
栃木県	日立総合病院	東京都
	土浦協同病院	
	宮崎こどもクリニック	
群馬県	那須赤十字病院	東京都
	館林厚生病院	
	前橋赤十字病院	
埼玉県	高崎中央病院	神奈川県
	桐生厚生総合病院	
	伊勢崎市民病院	
埼玉県	太田記念病院	神奈川県
	公立藤岡総合病院	
	埼玉県立小児医療センター	
埼玉県	西埼玉中央病院	新潟県
	さいたま市立病院	
	さいたま市民医療センター	
埼玉県	自治医科大学附属さいたま医療センター	富山県
	埼玉医科大学総合医療センター	
	埼玉県熊谷保健所	
埼玉県	埼玉石心会病院	富山県
	草加市立病院	
	厚生連高岡病院	
埼玉県	獨協医科大学越谷病院	富山県
	国立病院機構 埼玉病院	
	みさと健和クリニック	
埼玉県	千葉県こども病院	富山県
	千葉市立海浜病院	
	三枝医院	
埼玉県	総合病院国保旭中央病院	富山県
	船橋二和病院	
	成田赤十字病院	
埼玉県	亀田総合病院	富山県
	国立病院機構下志津病院	
	東京都立小児総合医療センター	
埼玉県	国立成育医療研究センター	富山県
	東京都立墨東病院	
	聖路加国際病院	
埼玉県	東邦大学医療センター大橋病院	富山県
	東邦大学医療センター大森病院	
	杏林大学医学部附属病院	
埼玉県	東京都立多摩総合医療センター	富山県
	公立昭和病院	
	日本大学病院	
埼玉県	東京女子医科大学病院	富山県
	東京医科歯科大学医学部附属病院	
	順天堂大学附属順天堂医院	
埼玉県	目黒区保健所	富山県
	荏原病院	
	東京都立大塚病院	
埼玉県	舟渡病院	富山県
	練馬光が丘病院	
	順天堂練馬病院	
埼玉県	やすだこどもクリニック	富山県
	日野市立病院	
	東京都立清瀬小児病院	
埼玉県	稲城市立病院	富山県
	川崎市立川崎病院	
	(独)横浜医療センター	
埼玉県	日本医科大学武蔵小杉病院	富山県
	聖隷横浜病院	
	横浜労災病院	
埼玉県	聖マリアンナ医科大学病院	富山県
	新潟県立新発田病院	
	新潟大学歯学総合病院	
埼玉県	村井こどもクリニック	富山県
	市立砺波総合病院	
	富山大学附属病院	
埼玉県	富山県立中央病院	富山県
	富山市民病院	
	富山県済生会高岡病院	
埼玉県	高岡市民病院	富山県
	厚生連高岡病院	
	厚生連高岡病院	

	富山赤十字病院		しもでら小児科クリニック
	黒部市民病院		大阪医科大学附属病院
	学校共済組合北陸中央病院		関西医科大学附属病院
	真生会富山病院		市立柏原病院
石川県	石川県立中央病院		今中小児科
	ふじさわ眼科小児科クリニック		寺嶋塚田こどもクリニック
	三幸小児科医院	兵庫県	兵庫県立尼崎総合医療センター
	金沢医科大学病院		兵庫県立こども病院
福井県	公立丹南病院		神戸平成病院
	福井赤十字病院	奈良県	奈良県立医科大学附属病院
	福井大学医学部附属病院	和歌山県	和歌山県立医科大学附属病院
長野県	まつもと医療センター中信松本病		社会保険紀南病院
院			新宮市立医療センター
	諏訪中央病院	鳥取県	鳥取大学医学部附属病院
岐阜県	岐阜大学医学部附属病院	島根県	益田赤十字病院
	岐阜県総合医療センター		島根大学医学部附属病院
	岐阜市民病院	岡山県	倉敷中央病院
	中津川市民病院		水島中央病院
	松波総合病院	広島県	東広島医療センター
静岡県	静岡県立こども病院	山口県	下関市立中央病院
	キッズクリニックさの		山口大学医学部附属病院
	静岡済生会総合病院	徳島県	徳島大学病院
	聖隷浜松病院		徳島赤十字病院
	磐田市立総合病院	高知県	高知医療センター
	焼津市立総合病院		J A高知病院
	藤枝市立総合病院	福岡県	九州大学病院
愛知県	あいち小児保健医療総合センター		飯塚病院
	名古屋第二赤十字病院		国立病院機構小倉医療センター
	トヨタ記念病院		国立病院機構九州医療センター
	岡崎市民病院		大牟田市立病院
	春日井市民病院		久留米大学医療センター
	安城更生病院		くきた小児科内科クリニック
	愛知医科大学病院		医療法人 田中医院
	総合大雄会病院		山田小児科医院
	一宮市立市民病院	佐賀県	佐賀大学医学部附属病院
三重県	伊勢赤十字病院		佐賀中部保健福祉事務所
滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院		富崎小児科
	長浜赤十字病院		嬉野医療センター
	近江八幡市立総合医療センター		古賀小児科内科病院
京都府	医療法人徳洲会 宇治徳洲会病院	熊本県	熊本赤十字病院
	京都第一赤十字病院		熊本地域医療センター
大阪府	大阪市立総合医療センター		山口医院
	大阪労災病院	大分県	大分県立病院
	大阪赤十字病院		佐藤第二病院
	淀川キリスト教病院	宮崎県	宮崎県立宮崎病院
	大阪府済生会吹田病院		宮崎大学医学部附属病院
	住友病院	鹿児島県	鹿児島大学病院
	北野病院		出水総合医療センター
	聖バルナバ病院		県立大島病院
	大阪警察病院		なかむら小児科
	大阪府立急性期・総合医療センター	沖縄県	いけむら小児科クリニック
	堺市保健所		
	済生会吹田病院		

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takehito Saitoh, Masatomo Morita, Tomoe Shimada, Hidemasa Izumiya, Atsuhiko Kanayama, Kazunori Oishi, Makoto Ohnishi, Tomimasa Sunagawa. Increase in paratyphoid fever cases in Japanese travelers returning from Cambodia in 2013. *Epidemiol Infect.* 2016 Feb;144(3):602-6

2. 学会発表

1) Takehito Saitoh, Hiroshi Hataya, Riku Hamada, Kazunori Oishi, Tomimasa Sunagawa. Long-term outcomes in Enterohemorrhagic *Escherichia coli* associated hemolytic uremic syndrome in Japan. 第52回日本小児腎臓病学会学術総会. 東京都. 2017年6月1-3日 (予定)

2) Takehito Saitoh : Epidemiology of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections and associated hemolytic uremic syndrome in Japan.

The 11th Japan-Taiwan Symposium on New Technologies Applied to Public Health Including Foodborne Diseases and Drug Resistance. Taipei, Taiwan, Sep 11-12, 2014

3) Masatomo Morita, Takehito Saitoh, Hidemasa Izumiya, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Makoto Ohnishi. : Molecular epidemiological analysis of *Salmonella enterica* serotype Typhi from patients without histories traveling abroad.

49th U.S.-Japan Conference on Cholera and Other Enteric Bacterial Infections. Jan. 14-16, 2015

4) 河端邦夫、清原知子、石井孝司、脇田隆字、金山敦宏、八幡裕一郎、高橋琢理、有馬雄三、木下一美、齊藤剛仁、松井珠乃、砂川富正、大石和徳 : A型肝炎の家族内感染についての疫学的分析 (2014年上半期を中

心に) .

第18回日本ワクチン学会学術集会. 福岡市. 2014年12月6-7日

5) 石井孝司、清原知子、脇田隆字、河端邦夫、金山敦宏、八幡裕一郎、山岸拓也、松井珠乃、高橋琢理、有馬雄三、木下一美、齊藤剛仁、大石和徳、砂川富正 : 2014年春季に日本で多発したA型肝炎の分子疫学的解析.

第62回日本ウイルス学会学術集会. 横浜市. 2014年11月10-12日

6) 加納和彦、八幡裕一郎、捧建蔵、柳楽真佐実、齊藤剛仁、金山敦宏、高橋琢理、有馬雄三、河端邦夫、砂川富正、大石和徳 : 牛生肉・生レバーの規制強化の効果を検証する. 第18回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 京都市. 2014年7月15-16日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし