

平成31年度 厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
分担研究報告書

腸管出血性大腸菌の病原体保有者に対する
抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討する後ろ向きコホート研究

研究分担者 氏名

宮入 烈	国立成育医療研究センター 感染症科
砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)
佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター 臨床試験推進室
窪田 満	国立成育医療研究センター 総合診療部

研究協力者: 氏名

明神 翔太	国立成育医療研究センター 感染症科
小林 徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
清家 美和子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
岡田 真実	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
朴 慶純	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
高橋 琢理	国立感染症研究所 感染症疫学センター(第二室)
安岡 圭子	世田谷保健所 感染症対策課
中坪 直樹	東京都福祉保健局 健康安全部 感染症対策課
岡部 信彦	川崎市健康福祉局 健康安全研究所
三崎 貴子	川崎市健康福祉局 健康安全研究所

研究要旨

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症の病原体保菌者は、便中から排菌の陰性化が確認されるまで、就業や就学を停止することが義務づけられ、社会的な喪失は大きい。排菌期間に影響を及ぼす因子は明らかではなく、特に無症候性保菌者に対する抗菌薬投与の是非についても議論が残るところである。今回我々は東京都内で報告された EHEC 感染症に関して、国立感染症研究所が保有する感染症発生動向調査システム(NESID)と各保健所が有する積極的疫学調査票を起点とした疫学調査を計画した。新型コロナウイルス感染症の国際的な流行に伴い、保健所や地方衛生研究所の協力が不可欠な本研究の開始は大幅に遅延したが、研究計画の中で EHEC 感染症に関する積極的疫学調査で収集された情報や NESID の情報を臨床研究へ応用方法する方法を確立することができた。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌(Enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC)は毒素を産生し、出血性腸炎や溶血性尿毒症症候群(Hemolytic Uremic Syndrome; HUS)の原因となるほか、胃腸炎症状の有無に関わらず食中毒や施設での二次伝播によるアウトブレイクの原因となる。EHEC 感染症は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)」では三類感染症に位置付けられており、診断した医師は直ちに管轄保健所に発生届を提出しなければならない。保健所は診断した医師からの届出の内容を確認の上、感染症発生動向調査事業(NESID, National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases)に入力登録する。我が国の2018年度のEHEC 感染症報告数は約4,000件で、うち患者約2600件、無症状病原体保有者(患者発生時の積極的疫学調査や調理従事者等の定期検便などで発見される)は約1,300件であった¹⁾。

ごく少量の菌量でも二次感染の原因となりうるため、EHEC 感染症患者(患者・無症状病原体保有者)では、便培養陰性化が確認されるまで飲食物の製造・販売・調製又は取扱いの際に飲食物に直接接触する業務への就業が制限される。我が国における便培養陰性化の定義は患者と無症状病原体保有者で異なる。患者では24時間以上の間隔をおいた連続2回(抗菌薬を投与していた場合には、服薬中と服薬中止後48時間以上を経過した時点での連続2回)の検便においていずれも病原体が検出されないこと、無症状病原体保有者は1回の検便において病原体が検出されないこととしている。

EHEC 保菌者の排菌期間に関する研究は散見され、中央値20~30日と報告しているものが多い²⁾。ドイツのESBL産生性大腸菌O104:H4アウトブレイク事例の報告が、

EHEC による患者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連についての解析をした唯一の先行研究である²⁾。5つの高次医療機関に入院した321人(抗菌薬投与111人、非投与147人、不明63人 / HUS209人、非HUS88人、不明24人)を対象とした。排菌期間の定義は便検査陽性日から最終便検査陰性日までとした。全体の排菌期間は17-18日(95% 12-22)であった。抗菌薬(アジスロマイシン・メロペネム・シプロフロキサシン)投与群は非投与群と比較して排菌期間は有意に短かった(13-14, 95%CI 11-18 vs 33-34, 95%CI 15-43, log-rank test: $P<.001$)。年齢別の排菌期間は0-15歳が他の年齢群(16-30歳、31-45歳、>45歳)と比較して有意に長かった(log-rank test: $P<.001$)。

EHEC の無症状病原体保有者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連は先行研究がなく不明である。また、患者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連に関する先行研究は上述のドイツにおける高次医療期間への入院を要したアウトブレイク事例の検討しか存在せず、孤発例・および軽症患者を含め一般化ができる結果ではない。加えてEHEC 感染症に対して我が国で使用されることのあるホスホマイシンが保菌者の排菌期間を短縮させる効果があるのかは不明である。EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与が保菌後の二次伝播を減少させるかどうかは不明である。

本研究はEHEC 感染症患者と無症状病原体保有者に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究はEHEC 感染症患者(患者・無症状病原体保有者)に対する抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討する後ろ向きコホート研究である。患者と無症状病原体保有者では便培養陰性化の確認方法が異なるため、

患者群と無症状病原体保有者群の二群に分けて、それぞれの群で抗菌薬投与と排菌期間の関連を検討した。

感染症発生動向調査に2017年1月1日以降2018年12月31日までに東京都内保健所に対して届けられ、感染症発生動向調査システム(NESID)に入力された、ステータス確認済みのEHEC感染症患者全てに関する「NESID番号」「報告年月日」「保健所受理日」「年齢」「性別」「届出元医療機関名」「届出先保健所名」に関する電子データを、国立感染症研究所感染症疫学センターから東京都の承諾の元に国立成育医療研究センターの研究者に提供された。国立成育医療研究センターの研究者は、届出先保健所に情報提供(質問票回答)を要請する方針とした。

本研究は厚生労働省の用命をうけ、国立感染症研究所感染症疫学センターの協力のもと、国立成育医療研究センターが主体となって実施し、東京都内保健所及び東京都健康福祉保健局の協力のもと行われた。本研究の実施に際しては国立成育医療研究センター・国立感染症研究所における倫理審査委員会での審査を完了し承認を得た。

B.1. 研究対象者

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない場合を研究対象者とした。

選択基準

1. 感染症法に基づきEHEC感染症として東京都内の各保健所に届けられ、2017年1月1日以降2018年12月31日の期間に感染症発生動向調査(NESID)に登録された者。

除外基準

1. 保健所の研究協力が得られない場合。
2. 必須事項に欠損があり、回答した保健所への問い合わせによっても不明である場合。
3. 医療機関からの届出が便培養陽性によるものではなく、EHECの初回検出日が不明な場合。
4. 患者本人や家族から研究対象となることを拒否する意思表示があった場合。

B.2. 調査項目

本研究で収集予定とした項目はNESIDから収集する情報、各保健所から臨床情報記録用紙として収集する情報に分けられる。NESIDから収集する情報は以下の通りである。2017年1月1日以降2018年12月31日までに東京都内の各保健所にEHEC感染症として届けられ、NESIDに登録された患者に関する、「NESID番号」「届出先保健所名」「性別」「報告年月日」「保健所受理日」「届出元医療機関名」「年齢」の情報。各保健所から臨床情報記録用紙として収集する情報は表1の通りである。

表 1. 調査項目

分類	項目
1. 患者背景	生年月 定期検便の該当(なし・あり・不明) 職業(なし・あり・不明) 職種(食品従事者・保育従事者・その他(詳細))

2. 腸管出血性大腸菌感染症の診断方法	<p>初回検体採取日（日付・不明） 初回結果判定日（日付・不明） ペロ毒素(VT1VT2・VT1・VT2・VT 陽性型不明・その他(詳細)・未実施) 血清型(O157・O26・O103・O111・その他(詳細)・未実施) 血清抗ペロ毒素抗体（陽性・陰性・未実施）</p>
3. 症状と経過	<p><u>区分（患者・無症状病原体保有者）</u> 推定感染経路（人から・食品・水・動物・その他(詳細)・不明） 推定感染経路が人からの場合に回答 患者との関係（同居者（家族含む）・勤務先・保育園/幼稚園/学校・入所施設・その他(詳細)・不明）</p> <p>区分「患者（症状あり）」の場合に回答 初診日（日付・不明） 嘔吐（症状有無・不明、症状出現日・不明） 下痢（症状有無・不明、症状出現日・不明） 腹痛（症状有無・不明、症状出現日・不明） 発熱（症状有無・不明、症状出現日・不明） 血便（症状有無・不明、症状出現日・不明） HUS（有無・不明、診断日・不明）^{*5}</p>
4. <u>便培養検査歴</u>	<p>検体採取日 検査結果（陰性・陽性） 最終的な便培養陰性化の有無 陰性化を確認できなかった理由（死亡・転居・現在も排菌中・その他(詳細)）</p>
5. 薬剤投与歴	<p>抗菌薬（投与有無・不明、薬剤名、投与開始日） 制吐剤（投与有無・不明、薬剤名、投与開始日） 止痢剤（投与有無・不明、薬剤名、投与開始日） 整腸剤（投与有無・不明、薬剤名、投与開始日）</p>
6. 疫学・環境調査	<p>排便の状況（自立・おむつ使用・後始末ができない・便失禁あり・不明） 集団生活（なし・あり・不明） ありの場合に詳細：保育園/幼稚園・小学校・中学校・高校・専門学校/大学・施設入所・施設通所・その他(詳細) 住居形態（戸建て・共同住宅（マンション・団地・アパートなど）・下宿・寮・その他(詳細)・不明） 便所（患者専用・家族と共用・他の世帯と共用・不明） シャワー洗浄設備（有無） 手洗い設備（有無） 手拭タオル（なし・ペーパータオル・個人専用タオル・温風ドライヤー・共用タオル） 下水道（有無・不明）</p>

	飲用水（上水道 塩素消毒なし・上水道 塩素消毒あり・井戸水 専用・井戸水 共用・不明） 炊事場（患者専用・家族と共用・他の世帯と共用・不明） 風呂（患者専用・家族と共用・他の世帯と共用・不明） 動物飼育（有無・不明） 動物飼育ありの場合（サル・犬・猫・カメ・その他（詳細））
7. 行政措置と二次調査	就学/就業制限（なし・あり） ありの場合、就学/就業制限の期間 指導の有無 ありの場合 指導の内容（清潔遵守・消毒法・服薬遵守・家庭内調理・再排菌の可能性の説明・その他（詳細）・不明） 二次調査対象者の有無（なし・あり） ありの場合、二次調査対象者数 対象者中二次感染例と判断した人数

B.3. アウトカム

アウトカムは排菌期間とした。排菌期間は「初回便培養陽性日(初回結果判定日)から便培養陰性日までの日数」と定義する。ただし複数回の便培養陰性確認が行われていた場合は、翌日以降の複数回検査のすべてが陰性である場合の1回目の検査日までとする。死亡例や転居、現在も排菌が継続しているなどの理由により便培養陰性化の確認ができていない場合は、2019年9月30日までの最終便培養陽性日をもって打ち切りとした。

C. 研究結果

本分担研究は平成31年度内での研究開始と集計・解析を計画していたが、研究開始準備が整った矢先に新型コロナウイルス感染症の流行が始まり、東京都内保健所における実施が困難な状況となった。令和2年5月上旬現在で研究開始には至っていない。

D. 考察

令和2年5月上旬現在で本来の研究目的は果たせていない状況ではあるが、研究開始に向けた準備を行ってきた中でこれまで未解決であったいくつかの検討事項が判明したため、これらを中心に報告する。

まず NESID の情報を起点とした臨床研究

の実施が可能なのかどうかという問題点が存在した。EHEC 感染症は三類感染症に位置付けられており、診断した医師は直ちに管轄保健所に発生届を提出しなければならない。保健所が収集した情報は NESID に登録され、このデータベースは登録した保健所や地方衛生研究所、国立感染症研究所、厚生労働省のみが閲覧権限がある。原則として感染症発生動向調査やアウトブレイク時の疫学調査などの公衆衛生上の目的のみでの利用が許可されていることもあり、今回の臨床研究としての利用に関しては議論が必要であった。EHEC 感染症の排菌期間に関しては先行研究が非常に少ないこともあり、特に無症状病原体保有者に対する治療や便培養陰性化の確認回数・タイミングなどは各自治体の判断に委ねられているところが大きい。公衆衛生上の重要な命題であることを東京都内保健所、および国立感染症研究所・厚生労働省と認識を共有した。具体的には、都内保健所の感染症対策予防課長会・特別区保健衛生主幹部長会・都保健所長会などで研究概要に関する説明と意見交換を行った。この上で厚生労働省から研究の実施に関して全国自治体に対する通知を発出していただき、広く周知した。研究計画に関して研究用ホームページに公開した。

一方で NESID 番号を用いることで、NESID にアクセスできる各保健所や地方衛生研究所・国立感染症研究所・厚生労働省においては患者個人情報に関連づけることができるため、これを個人情報として扱うかどうかは慎重な判断が必要であった。研究者が NESID 番号を保有したとしても NESID 自体にアクセスすることができないため、NESID 番号の利用が各保健所内での対象者同定のみで使用され、かつ対象者同定から調査票への回答までの流れに研究者が関与しないこと、対象者が研究への参加辞退の意志を表明できるように最大限の機会を設ける努力を行う計画であること、などを条件に NESID 番号の提供に関しては最終的に許可された。国立感染症研究所内では NESID 情報の研究者への提供に関して前例は存在するが所定の手続き方法が決まっていなかったが、今回の流れが文書として記録・保存されることになったため今後同様の研究計画が立案された際には応用できる内容になると考えられる。

次に保健所や地方衛生研究所が有する積極的疫学調査票のフォーマットは全国的には統一されていないことや、三類感染症共通のものであるため調査項目には EHEC 感染症には適さない内容が多いこと、病原菌保菌者に対する便培養陰性化の確認タイミングや方法が統一されていないことなどが明らかになった。特に飲食業などの特定の業種に就業する保菌者に対しては職務復帰に便培養陰性化が義務付けられているにも関わらず、そのタイミングや陰転化確認の回数などの判断は自治体に委ねられているところ

が大きく、現場の苦勞が大きいことが推察された。抗菌薬投与が排菌期間の短縮に効果があるかどうかエビデンスが乏しい中、長期排菌者に対して他に選択肢がなく抗菌薬が投与される事案も多いようであった。抗菌薬適正使用と薬剤耐性の問題が国際的にも注目される中で、本研究の結果から何らかのエビデンスが生まれることが期待される。

研究の開始自体が延期となっている現状ではあるが、すでに研究開始のための準備はすべて整っている。公衆衛生上の重要なテーマであることは明らかなため、社会情勢の推移を見ながら東京都内保健所の実施が現実的となるタイミングを見て研究を開始したい。

E. 結論

EHEC の病原体保有者に対する抗菌薬投与が排菌期間に与える影響は公衆衛生上の観点からも喫緊に解明すべきである。東京都内保健所に対する疫学調査の準備が整っているため、今後は研究を開始するための適切なタイミングを判断する必要がある。

F. 健康危険情報 特になし

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 なし