

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業））
総合研究報告書

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と
医療提供体制の構築のための研究

研究統括者 氏名 五十嵐 隆 国立成育医療研究センター

研究要旨

腸管出血性大腸菌はベロ毒素を産生し、感染した場合は腸炎や溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic uremic syndrome: HUS) や脳症を来し重篤な転帰をたどる事も少なくない。感染した患者のマネージメントについては医学的なエビデンスが不足している。具体的には病原体保菌者や腸炎発症者への抗菌薬投与の是非、脳症発症例へのステロイド投与の有用性については明確な答えが出ておらず、臨床医も判断に迷うところである。本研究班はこれらの臨床的疑問に対するエビデンスを創出する目的で、全国レベルの臨床研究を施行した。

初年度は東京都世田谷区で3つのパイロット研究(腸炎患者におけるHUS発症リスク検討、病原体保菌期間の調査、脳症発症者の検討)を実施し研究デザインを検討した。各検討の症例数は限られていたが、腸炎患者に対する抗菌薬投与の是非を検討する上では、年齢・性別の他に症例群と対照群のHUS発症前の重症度をマッチングさせることが必須であることが確認された。病原体保菌者への抗菌薬投与による排菌期間短縮効果を検討する上での諸条件が明らかとなり、また脳症発症例にはステロイドを含めた様々な集学的治療が速やかに行われているにもかかわらず、不幸な転帰をとる症例があることが確認され、集学的な医療にも限界があることが想定された。

研究2年目は、全国調査の実施にむけ、厚生労働省、国立感染症研究所、地方自治体を経由して各医療機関から情報を取得するための流れを構築し詳細な研究計画をもとに調査を開始した。腸炎患者に対する抗菌薬投与の是非に関する検討は感染症発生動向調査に2017年1月1日から2018年12月31日までに全国の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)に入力された者からケース(HUS発症者)90人、コントロール(HUS非発症者)371人の解析を行った。全年齢での主解析では止痢剤の投与がHUSのリスクとなりうることが判明した他、小児に限定したサブグループ解析では抗菌薬投与、特にホスホマイシンの投与群におけるHUSのオッズ比が有意に低いことが判明した(調整オッズ比0.590; 95%信頼区間0.3-1.0)。病原体保菌者への抗菌薬投与による排菌期間短縮効果については、東京都各保健所に届けられた情報をもとに調査を予定したが、新型コロナウイルス感染症発生のため、現在中断している。脳症発症例に関する検討は症例蓄積中である。

これらの検討により、腸管出血性大腸菌感染症に対する医療介入についての重要な知見が得られた。データ集積と解析を継続する事で得られるエビデンスを、ガイドライン等の改訂に結び付けることにより、予後の改善に寄与することが期待される。

A . 研究目的

腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) 感染症は毎年約 2500-3000 件発生し、溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic uremic syndrome: HUS) もまた 100 例程度の発生がある。HUS に伴い発生する腎障害や脳症は予後不良であり、一部の患者においては後遺症や死亡をきたす。2014 年の研究代表者らによる指針でも現在の医学的エビデンスが不足すると判断された、以下の臨床的な疑問点について検討することを本研究の目的とした

EHEC 感染症に対する抗菌薬投与が HUS 発症リスクであるか否かを明らかにすること。

EHEC 感染症が HUS に伸展するリスク因子のうち、介入可能な抗菌薬投与については、予後を増悪させるという報告と改善させるという報告が混在し、学術的にも結論が出ていない。有用性が確認された場合は早期介入による HUS の発生減少に寄与し、有用性が確認されない場合は抗菌薬使用回避と適正使用につながる。

無症候性保菌者に対する抗菌薬投与が副作用なく排菌期間を短縮するかを明らかにする。

EHEC の無症候性保菌者への対応は定まったものがなく、長期にわたる排菌は就労や就学に影響を与える。抗菌薬による除菌が妥当な処置であることが明らかになれば、臨床・行政指導の現場で有用である。

HUS 関連脳症に対して行われているステロイド治療、集学的治療の有用性を検討する。

脳症は稀ではあるが、予後不良である。一部の報告で、ステロイド投与により予

後が改善することが示唆されているが、数が限定的であり一般化可能なエビデンスには至っていない。

HUS に対応するために必要とされる診療体制の整備状況について検討する。HUS 発症例には、溶血・腎障害・脳症などの合併症を想定した内科的管理を行うが、腎障害・脳症合併例では、適切なタイミングで集学的医療が可能な高次医療機関に転院させる必要がある。現時点では HUS に特化した診療体制は構築されておらず検討が必要である。

B . 研究方法

世田谷区におけるパイロット研究

厚生労働省の用命を受け、国立感染症研究所感染症疫学センターと協働で国立成育医療研究センターが主体となって実施し、世田谷区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。感染症発生動向調査に 2016 年 4 月以降 2018 年 12 月までに世田谷区に対して届けられ、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腸管出血性大腸菌感染症患者全てに関する「届出医療機関 (医師)」と「報告日」について、国立感染症研究所感染症疫学センターから東京都と世田谷区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。研究者らはこの情報をもとに個々の届け出元の医療機関・医師に調査票を送付し、年齢、性別等の患者背景情報、微生物学的情報、抗菌薬処方情報、転帰の情報を収集し分析した。

脳症については国立成育医療研究センターで 2010 年 2 月から 2017 年 12 月までに HUS 関連脳症と診断された患者につ

いて、臨床経過を電子診療録から情報収集して調査した。

全国調査

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究

本研究はEHEC感染症患者に対する抗菌薬投与とHUS発症の関連を検討するケース・コントロール研究である。感染症発生動向調査に2017年1月1日から2018年12月31日までに全国の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個人情報に該当しない一部情報について、国立感染症研究所感染症疫学センターから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、届出医療機関(医師)に調査票を用いて情報提供を要請した。得られた情報は国立成育医療研究センターで集約し分析を行った。

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

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、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が、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、届出先保健所に調査票を用いて情報提供を要請した。

腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症発症例の臨床的・画像的特徴を検討する症例集積研究

本研究は全国の医療機関において2011年6月1日から2018年12月31日までにEHEC感染症に併発する脳症と診断された患者を対象とした症例集積研究である。全国の小児神経専門医のネットワークで構成される小児神経症例検討会のメーリングリストで研究協力依頼を発出した。研究対象者に該当する症例経験があった医師・医療機関は研究協力の意思がある場合、研究班に対して情報提供が可能である旨の連絡を行っていただいた。研究協力の意思表示のあった医師(医療機関)に対して調査票を送付し、診療録を参照しながら回答いただいた。回答済みの調査票は経過中に撮影された頭部画像データとともに研究事務局に返送を依頼した。調査票と頭部画像データを解析した。

C. 研究結果

・研究代表者(五十嵐)

研究体制を整備するために以下を行った。

レセプト情報(ナショナルデータベースNDB)を用いた検討を行うために、申請を行った。

厚生労働省に依頼し、全国の自治体に向けた研究協力に関する通知発出を行なった。

NESIDの一部データを臨床研究に応用する方法を国立感染症研究所と協同して確立した。

EHEC 感染症を発症した患者に対する抗菌薬をはじめとした介入と HUS 発症の関連を検討するための症例対照研究をデザインし、研究は完了した。EHEC 保菌者の排菌期間調査のために、東京都の各自治体を対象に、抗菌薬曝露の有無により保菌状況、症状出現の有無を検討する後方視的コホート研究をデザインした。

全国の医療機関で発生した EHEC 感染症に続発する脳症の診療実態を明らかにするための症例集積研究をデザインし、開始した。

研究に関する情報を一般公開するための研究用ホームページを整備した。

・研究分担者(宮入、窪田、佐古、砂川)

国立成育医療研究センターにおける症例の検討：地域における調査を開始する前に診療録からの情報の抽出方法や実現可能性を検討した。高次医療機関受診までに通常 1 次医療機関に 1 - 2 回の受診があり、HUS に至った症例は 2 次医療機関を経て当院に搬送となっている実態が明らかになった。すなわち早期の介入によって予後が改善しうる時間的な猶予があることが示唆された。本検討において、患者のアウトカムを含めた情報を網羅するためには、1 次医療機関を起点に、2 次・3 次医療機関を対象とする必要性があることが確認された。診療録から重症度を判定するための症状の抽出において、嘔吐や下痢の回数などの記録が不足している一方で、血便の有無については記録が得られることが明らかになった。

世田谷区におけるパイロット研究の実施：上記の結果を踏まえて、国立感染症研究所、東京都健康保険局、世田谷区保健所、世田谷・玉川医師会の協力を得て検討を実施した。

2016-2018 年に世田谷区保健所に届け出られた 116 症例について調査票を用いた検討を行い、76%の回収率を得た。

調査対象となった腸炎患者 60 名については、66%が女性、年齢の中央値は 11 歳、94%は下痢を呈し、28%は血便を認め、4 例が HUS 発症にいたった。抗菌薬投与は 14 例で行われていた。HUS 発症者は血便など重篤な症状や所見を伴い、抗菌薬投与を受けている傾向を認めた。本検討で、抗菌薬投与と HUS 発症の因果関係を検証する事は出来ないが、今後の検討においては重症度の調整と抗菌薬投与のタイミングを検証する事が重要であることが確認された。

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究（全国研究）

2017 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに NESID に登録された EHEC 感染症は 7760 人であった。そのうち 182 人（2.3%）が HUS を発症したと報告されており、これをケース群とした。各ケースを性別・年齢、血便有無をマッチング因子として 1:5 のコントロール群を選定した。研究対象として 1092 人（ケース 182 人、コントロール 910 人）を選定し、各患者の届出医師・医療機関に対して調査票を送付した。調査票を回収後に適格性を確認した後、ケース 90 人（49%）、コントロール 371 人（41%）を解析対象とした。

解析用データセットのケース群の分布は NESID の HUS 発症者の分布と概ね一致しており、解析用データセットのコントロール群はマッチング後コントロール群の分布と概ね一致していた。最終的に解析に用いたケース群とコントロール群は、地域分布の違いを除いてベースラインの特性に有意な差はなかった。ケースは女

性である割合が高かった ($p=0.341$)。ケースでは嘔吐 ($p<0.001$) 発熱 ($p<0.001$) 重度の血便 ($p<0.001$) を認めた割合がコントロール群に比べて有意に高かった。ベロ毒素 1 型は、ケースで群はコントロール群に比べて有意に検出率が低かった ($p<0.001$)。ケース群では血清型 0157 の検出頻度が有意に高く ($p<0.001$) 血清型 026 を検出した患者で HUS を発症した患者はいなかった ($p<0.001$)。合併症や死亡した者の割合はケース群の方が有意に高かった(それぞれ $p<0.001$ 、 0.007)。

単変量条件付きロジスティック回帰分析では、 β -ラクタム系薬剤および止痢剤の調整オッズ比はそれぞれ 2.47(95%信頼区間 1.54~3.98)、2.54(95%信頼区間 1.37~4.72)であった。ホスホマイシンの調整オッズ比は 0.52(95%信頼区間 0.33~0.81)であった。成人に限定したサブグループ解析では、 β -ラクタム系薬の調整オッズ比 3.06(95%信頼区間 1.26~7.46)であった。小児のみでのサブグループ解析では、 β -ラクタム(調整オッズ比 2.27、95%信頼区間 1.29~4.02)および止痢剤(調整オッズ比 2.96、95%信頼区間 1.43~6.12)という結果が得られた。抗菌薬に関しては、全抗菌薬をまとめた場合は調整オッズ比 0.46(95%信頼区間 0.28~0.75)であり、ホスホマイシンに限定すれば調整オッズ比 0.38(95%CI 0.23~0.62)であった。

多変量条件付きロジスティック回帰分析では、小児患者において全抗菌薬投与およびホスホマイシンの調整オッズ比はそれぞれ 0.56(95%信頼区間 0.32~0.98)、0.58(95%CI 0.34~1.01)であった。

全年齢における主解析、成人と小児に分けたサブグループ解析ともに、単変量条件付きロジスティック解析分析・多変

量条件付きロジスティック回帰分析において、血清型 0157 と HUS 発症との間に有意な関連は認められなかった。

・研究分担者(宮入、砂川、佐古、窪田)
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：

世田谷区におけるパイロット研究の実施：上記の結果を踏まえて、国立感染症研究所、東京都健康保険局、世田谷区保健所、世田谷・玉川医師会の協力を得て検討を実施した。

調査対象となった無症候性保菌者 29 名については、初回検出日から陰性化を確認した日までの期間は中央値 15.5 日であり、被疑食品摂取日とした場合は中央値 36 日であった。抗菌薬投与が行われた患者は 6 例で、レボフロキサシンが 4 例、ホスホマイシンが 1 例、不明が 1 例であった。初回検出から陰性化確認日までの日数の中央値は抗菌薬投与あり群で 15 日、非投与群で 19 日であり有意差はなかった ($p=0.87$)。投与開始後に症状を認めた患者はいなかった。今後人数を増やし検討を行う必要がある。

東京都内の患者に関する調査。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、東京都内保健所での実施が困難な状況となった。このため令和 2 月 5 月上旬現在で研究開始には至っていない。

・研究分担者(壺井、久保田、石倉)

国立成育医療研究センターにおける集中管理の検討：小児に対する集学的な治療の実態を把握するために、現時点で必要と考えられる全身管理について検討

した。呼吸、循環（輸液・輸血、降圧療法、透析療法、血漿交換療法、抗凝固療法）、神経、感染、栄養のシステムごとの管理方法について必要と考えられる情報を集約した。転院症例における、管理の実施状況には施設間の格差が認められた。

国立成育医療研究センターにおける脳炎・脳症症例の検討：腸管出血性大腸菌による尿路感染症に続発して HUS 脳症を発症した事例を精査し、臨床経過と微生物学的な観点から解析を行った。（論文等執筆中）

全国研究 当該期間において HUS による脳症患者は国立成育医療研究センターでの経験が 9 例あり、令和 2 年 3 月の時点で外部医療機関から 2 例の症例経験に関する協力が得られた。このため平成 31 年度は合計 11 例の症例に関する集計を行った。国立成育医療研究センターにおいては年度ごとの発症者数は 0-4 例であった。11 例の月齢中央値は 50 ヶ月、9 例が女児であった。血清型は 1 例が O6 によるものであったが、残りの 10 例では O157 が同定されていた。頭部 CT で異常所見を認めていたのは 7 例であった。神経学的後遺症はなしから死亡まで様々であった。現在症例を継続して回収しており、生存例と死亡例について、患者の検査所見や抗菌薬投与、ステロイド投与、血漿交換療法の有無に関する検討はサンプルサイズを増やしてから行う予定である。

D. 考察

初年度に実施したパイロット研究により、全国研究を行う上での諸問題が明らかとなり、研究デザインに反映する事が出来た。

小児の EHEC 感染症患者において、抗菌薬、特にホスホマイシンによる治療を受けた患者では、HUS 発症リスクが低下する可能性が示唆された。これまで国際的には EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与が

HUS 発症に与える影響に関して長きに渡り議論され、未だに賛否両論が分かれていることもあり、我々の研究結果は医学界に新たな知見をもたらすことになるものである。全年齢を対象とした解析および成人を対象とした解析では有意な結果は得られなかったが、成人はそもそも HUS の発症者が小児と比較すると圧倒的に少なく、多彩な基礎疾患や薬剤使用などが結果を修飾している可能性がある。今回の結果から小児の胃腸炎患者に対するホスホマイシンの投与が推奨されるかどうかには慎重な判断が必要である。少なくともウイルス性胃腸炎に抗菌薬投与が無効であることは自明なため、発症早期のタイミングでは EHEC 以外の他微生物による感染性胃腸炎を含めた他疾患の鑑別に加えて重症度の判定と適切な支持療法が優先される。

ホスホマイシンは日本やイタリアなど限られた国でしか使用されていない抗菌薬であり、EHEC 感染症に対する抗菌薬投与の有効性に関する研究は非常に限られているのが現状である。今後は日本以外での他の人種や国においても同様の結果が得られるかどうかや、サンプル数を増やして成人でも同様の結論が得られるかどうか、などを検証する必要がある。

排菌期間に関する検討は令和 2 月 5 月上旬現在で本来の研究目的は果たし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。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に直面した。NESID は原則として感染症発生动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と、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。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。

NESID 番号の提供に関しても、そ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。また、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、現場の苦労が大きいことが推察された。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における実施が現実的となるタイミングを見て研究を開始する方針である。

HUS 関連脳症の全国研究を計画するにあたり、画像データの解析と集中治療室における詳細な経時的な経過を評価できるような調査票・症例経過表を作成した。症例をリクルートするにあたり、HUS 脳症に特異的な届出方法・およびデータベースが存在しないことが明らかになった。EHEC 感染症を診断した医師は感染症法に基づいて直ちに最寄りの保健所に届出を行う必要があり、届出票には脳症発生有無を記載することができるが、発症初期の届出の段階では脳症を発症していない

可能性が高い。保健所は EHEC 感染症に関しては排菌の陰性化を確認するため全例の臨床経過をフォローアップしているが、脳症の診断に至ったかどうか、診断基準を適切に満たしているかどうかの判断は医師の報告によるところが大きい。また、HUS 脳症と診断した場合であっても専用の届出方法は存在せず、急性脳炎に関するものとして届出られている場合がある。国内の EHEC 感染症に関する疫学情報は、保健所の積極的疫学調査の結果を元に国立感染症研究所の感染症発生動向調査データベースに集約されるが、上記理由から EHEC 感染症に続発する脳症の疫学は実際よりもはるかに過小評価されている可能性がある。我々は研究開始にあたって、HUS 脳症と診断した症例の経験があるかどうかを、小児神経専門医のネットワークを通じて呼びかけた上で、全国の医師の自発的な研究協力意思に頼るという方法を取らざるを得なかった。平成 31 年度は国立成育医療研究センターでの経験症例の他に 2 例のみの集計となったが、分担研究 では 2017 年から 2018 年の 2 年間を対象に回収した 90 例の HUS 発症例のうち 13 例が脳症を発症したと報告を受けているため、これらの回答医師・医療機関に対して追加の協力をいただくなど、今後も引き続き症例のリクルートを進めた上で、過去最大規模の症例集積研究としてアカデミアに報告したいと考えている。

E . 結論

腸管出血性大腸菌感染症に対する医療的介入について以下の結果が得られた。

15 歳未満の小児における EHEC 関連感染症に対するホスホマイシンの投与は、HUS 発症リスクの低下と関連している可能性がある。一方で止痢剤の投与はリスク上昇に寄与し避けるべきである。

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。

EHEC 感染症に起因する HUS 脳症は集

学的な治療に関わらず不幸な転帰をたどることがある。国内での発生頻度を含めた疫学は過小評価されている可能性がある。引き続き症例集積を進め、我が国における HUS 脳症に関する診療実態を報告する必要がある。

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