

別紙1

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

「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 五十嵐 隆

目 次

I. 総括研究報告

- 「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究----- 1
五十嵐隆

II. 分担研究報告

1. 腸管出血性大腸菌の排菌期間に関するシステマティックレビュー-----
明神翔太、宮入烈、小林徹
2. 国内の腸管出血性大腸菌病原体保菌者に対する公衆衛生上の対応に関する実態調査 -----
明神翔太、宮入烈、岡部信彦
3. 国外における腸管出血性大腸菌保菌者に対する公衆衛生上の対応に関する調査 -----
明神翔太、宮入烈、小林徹
4. 腸管出血性大腸菌感染症の発生状況 -----
砂川 富正
5. 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 -----
岡部 信彦
6. 長期排菌に関連した微生物学的特性を明らかにするための菌株解析 -----
伊豫田 淳

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----

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）
令和3年度 総括研究報告書

「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究

研究代表者 五十嵐 隆（国立成育医療研究センター 理事長）

研究要旨

腸管出血性大腸菌（Enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC）に感染した患者および無症状病原体保有者は、二次感染の要因となるため、排菌をしていない事の確認のために「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の通知に基づいた便培養による陰性化確認を行っている。しかしながら、現行の陰性確認基準の妥当性についての検証は不十分であり、菌陰性化判定が困難な長期保菌例や陰性化確認後の二次感染例の詳細な疫学も明らかではない。本検討ではこれらの問題を解消するために国内の疫学調査、エビデンスの再検証、排菌期間に関する実地疫学調査、菌株の解析を行うことを目的とした。

令和3年度は、前年度から開始したシステマティックレビューの継続、通知に基づく国内の全国保健所における保菌者に対する対応に関する実態調査、海外諸国における保菌者に対する公衆衛生上の対応に関する調査を行った。また長期排菌に関連した微生物学的特性に関する菌株解析を継続した。排菌期間に関する詳細な記述疫学と除菌の効果を検討するためのパイロット研究を開始した。

研究分担者

宮入烈（国立成育医療研究センター）
小林徹（国立成育医療研究センター）
明神翔太（国立成育医療研究センター）
砂川富正（国立感染症研究所）
伊豫田淳（国立感染症研究所）
岡部信彦（川崎市健康福祉保健局 川崎市健康安全研究所）

病原体を保有していないことの確認方法について（平成11年3月30日付け健医感発第43号厚生省保健医療局結核感染症課長通知）」での菌陰性化判定が困難な長期保菌例や陰性化確認後の二次感染例の詳細な疫学を明らかにし、このような事例の要因となる臨床的・微生物学的な特性を検討することである。このうえで「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改訂に係るエビデンスを創出する。

A. 研究目的

本研究の目的は、腸管出血性大腸菌（Enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC）に感染した患者および無症状病原体保有者に対する便検査の実施状況から、「感染症の

B. 研究方法

本研究では令和3年度までに以下の5つの研究を進めてきた。

- ① EHEC の排菌期間に関する日本語文献の先行研究調査
- ② EHEC の排菌期間に関するシステマティックレビュー
- ③ 国内の EHEC 保菌者に対する陰性確認、就業制限に関する実態調査
- ④ 国外における EHEC 保菌者に対する公衆衛生上の対応に関する調査
- ⑤ 長期排菌に関連した微生物学的特性を明らかにするための菌株解析
- ⑥ 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

C. 結果

- ① EHEC の排菌期間に関する日本語文献の先行研究調査

既に研究 1 年目に終了している。現在論文化しているところであり、令和 4 年度前半での出版を目指している。

- ② EHEC の排菌期間に関するシステマティックレビュー

EHEC の通知に基づいて陰性化確認が行われているが、陰性確認後に再度陽転化する例や、長期排菌例が一定数存在することが指摘されており公衆衛生上の懸念事項となっている。EHEC 保菌者が保菌していないと判断されるまでの自然経過や長期排菌に関して文献は散見され、令和 2 年度に行ったナラティブレビューでは排菌期間は約 2~3 週で、小児では排菌期間が延長することが判明している。しかしエビデンスを網羅的にまとめた報告は存在しないため、一定の見解を示すことが困難な状況である。本年度、我々は医療系の 3 大主要データベ

ース (Medline, Cochrane Library, EMBASE) を用いての文献検索を行い、2596 件の文献を抽出した。これらの文献の抄録を 2 名以上の研究者が独立して確認し、選択基準を満たし、除外基準に該当しない 318 件を二次スクリーニング対象として抽出した。

- ③ 国内の EHEC 保菌者に対する陰性確認、就業制限に関する実態調査

全国保健所に対して、「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の通知を用いての腸管出血性大腸菌保菌者の排菌陰性確認における実態調査を行った。92%の保健所において発生届が出た者全員に対して陰性確認が行われており、66%で発生届が出た者全員に就業制限の指導が行われていた。陰性化確認困難例を 37%の保健所が経験していた。陰性化確認困難例のほとんどが長期排菌例に対する対応に関してであり、排菌期間は 1 ヶ月から数ヶ月に及んだ。

- ④ 国外における EHEC 保菌者に対する公衆衛生上の対応に関する調査

腸管出血性大腸菌 (EHEC) 保菌者に対する国外における公衆衛生上の対応に関して調査した。調査対象国はアメリカ・イギリス・フランス・ドイツ・カナダ・イタリア・韓国・台湾・スウェーデン・アルゼンチン・オーストラリアの 11 カ国とし、各国の行政ホームページ・公的文書・各種ガイドラインなどを参照した。患者・無症状病原体保有者それぞれの、排菌陰性確認の必要性・その方法・小児 (未就学児・就学児) への対応・食品取り扱い業者への対応・医療従事者への

対応・除菌の考え方などの情報を調査した。

EHEC 保菌者の届出は殆どの国で必須だが、フランスやアルゼンチンなどの一部の国では HUS 症例のみをサーベイランス対象にしている国があった。実際の排菌陰性確認に際して使用しないといけない検査と、実施することができる検査方法の区別が今回の調査のみでは判然としなかったが、便培養と毒素 PCR 検査を組み合わせた検査方法が主流のようだった。陰性化確認の方法の細かい内容は国ごとにわずかな相違はあるものの、我が国の運用が他国と大きく異なるわけではない印象であった。また、未就学児・食品取り扱い業者などハイリスク者への対応は概ね各国同様であった。ハイリスクでない無症候性病原体保有者は就業制限や就学・通園停止などの社会的隔離措置を不要としている国があった。

⑤ 長期排菌に関連した微生物学的特性を明らかにするための菌株解析

国立感染症研究所を中心に、同一患者から長期間排菌される同一血清型の腸管出血性大腸菌 (EHEC) について、その細菌学的特性を明らかにするため、全ゲノム配列解析を実施し、同一患者から分離される菌株間の相同性を解析した。その結果、大腸菌のストレス耐性をコントロールする *rpoS* 遺伝子上の変異、プラスミドや染色体上の病原性遺伝子群の脱落、志賀毒素遺伝子 (*stx*) を運ぶファージ DNA の入れ替わりなどが観察されたことから、長期間の排菌事例においては PCR 等による病原性遺伝子の有無についても詳細に解析することが重要であると考えられた。また、全国の地方衛生研究所または保健所の担当者から陰性確認手法について情報収集を行った。その結果、多

くの施設では PCR による *stx* の検出によって EHEC の陰性確認を実施していた。

⑥ 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

EHEC 感染症患者において、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し、EHEC 感染症の全体像把握の一助とすることを目的として本研究を計画した。東京都内の各保健所に届け出られ、川崎市において積極的疫学調査を実施した者及び管轄の保健所もしくは保健所支所に届け出られ、川崎市において積極的疫学調査を実施した者を対象に、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することとして研究計画を立案し、次年度以降に実施予定とした。

D. 考察

EHEC は毒素を産生し、出血性腸炎や溶血性尿毒症症候群の原因となるほか、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ため、病原体保有者は保健所等の積極的疫学調査の対象となる。「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」では、24 時間以上の間隔をおいた連続 2 回 (抗菌薬を投与例は、服薬中と中止後 48 時間以上経過した時点の連続 2 回) の便検査、無症状病原体保有者については 1 回の便検査で病原体が検出されなかった場合は、陰性化と判定して良いとしている。

令和 3 年度に実施した全国保健所を対象としたアンケート調査では、この通知を元

にした排菌陰性確認困難例を全国保健所の多くが経験していることが判明した。陰性化確認困難例のほとんどが長期排菌例に対する対応に関してであり、排菌期間は1ヶ月から数ヶ月に及んでいた。陰性化確認や就業制限をすべき対象に関してエビデンスに基づき明確に示し、長期排菌例に対する対応に関する指針を示す必要があると考えられた。また、国外調査結果の結果からは、各国と本邦における対応を比較すると、我が国における課題は排菌陰性化確認を行うべき対象者が明確でないこと、除菌に関する考え方が曖昧でその判断が現場に委ねられていることなどが挙げられると考えられた。

長期排菌に関連した微生物学的特性を明らかにするための菌株解析の研究においては、各施設で実施されている陰性化確認手法について標準化を目指した取り組みが必要であることが明らかとなった。研究の成果は国立感染症研究所が公表している「EHEC 検査・診断マニュアル」に反映し本年度中の改訂をもって研究成果としたい。

排菌期間に関するシステムティックレビューは現在実施途中である。二次スクリーニングでは本文内に排菌期間に関する明確な記載がある、または日付等の記載から算出が可能な文献を精読対象として抽出しており、最終的に一般的な排菌期間や長期排菌にかかわるリスクにかかわるエビデンスの統合を図る。

現時点で得られた成果を発展させガイドライン等に収載することにより、下記のような活用が想定される。EHEC 保菌者の排菌に関する自然経過が明らかになる。長期排菌例や陰性確認後の二次感染・再陽性化

例に関する記述疫学、および臨床的・微生物学的な要因分析を行うことにより、保菌者に対する検査を行う上での適切な検査タイミングを提言する。患者背景やアウトブレイクか孤発例かなどの情報をもとに陰性化確認の方法を個別化できる可能性がある。

現在は EHEC 病原体保有者（無症状病原体保有者、胃腸炎患者）に対する抗菌薬投与は医師の裁量で行われているがその是非に関するエビデンスは希少である。現在実施している抗菌薬投与と排菌期間の関連の検討は病原体保有者の管理指針の作成に寄与するものと考えられる。抗菌薬投与が排菌期間の短縮に寄与するのであれば就業制限や登園・就学制限などの社会的制約を早期に解除するための有効な対策の一つとなる可能性がある。逆に抗菌薬投与が排菌期間の延長に関連しているならば不適切な抗菌薬処方を削減し、抗菌薬適正使用を推し進めるためのエビデンスとなる。これらは「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」のうち腸管出血性大腸菌に関する記載の改訂のためのエビデンスとなることが期待される。

E. 結論

腸管出血性大腸菌の排菌期間は概ね 2-3 週間であるが、一部長期排菌する事例がある。長期排菌は微生物学的特性には必ずしもよらないことが判明した。長期排菌者からの二次伝播にかかわるリスク評価と除菌についての検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表：

・ Myojin S, Pak K, Sako M, Kobayashi T,

Takahashi T, Sunagawa T, Tsuboi N, Ishikura K, Kubota M, Kubota M, Igarashi T, Morioka I, Miyairi I. Interventions for Shiga toxin-producing Escherichia coli gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study. PLoS One. 2022 Feb 4;17(2):e0263349. doi: 10.1371/journal.pone.0263349. PMID: 35120154

2.学会発表：

1. 明神翔太. 腸管出血性大腸菌感染症に関する最近の話題と臨床研究. 第 53 回日本小児感染症学会総会学術集会 東京 2021.10.10

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

令和3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排菌期間に関するシステマティックレビュー

研究分担者 氏名

明神 翔太	国立成育医療研究センター	感染症科
宮入 烈	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

研究協力者 氏名

竹原 健二	国立成育医療研究センター	政策科学研究部
須藤 茉衣子	国立成育医療研究センター	政策科学研究部
庄司 健介	国立成育医療研究センター	感染症科
船木 孝則	国立成育医療研究センター	感染症科
嚮田 志穂	国立成育医療研究センター	総合診療部

研究要旨

腸管出血性大腸菌(Enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC)の保菌が判明した者は、「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の通知に基づいて陰性化確認が行われているが、陰性確認後に再度陽転化する例や、長期排菌例が一定数存在することが指摘されており公衆衛生上の懸念事項となっている。EHEC 保菌者が保菌していないと判断されるまでの自然経過や長期排菌に関して文献は散見され、昨年度に行ったナラティブレビューでは排菌期間は約 2 から 3 週で、小児では排菌期間が延長することが判明している。しかしエビデンスを網羅的にまとめた報告は存在しないため、一定の見解を示すことが困難な状況である。本年度、我々は医療系の3大主要データベース(Medline, Cochrane Library, EMBASE)を用いての文献検索を行い、2596 件の文献を抽出した。これらの文献の抄録を 2 名以上の研究者が独立して確認し、選択基準を満たし、除外基準に該当しない 318 件を二次スクリーニング対象として抽出した。現在、二次スクリーニングでは本文内に排菌期間に関する明確な記載がある、または日付等の記載から算出が可能な文献を精読対象として抽出しており、最終的に一般的な排菌期間や長期排菌にかかわるリスクにかかわるエビデンスの統合を図る。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic

Escherichia coli: EHEC)の保菌が判明した者は、
国の定める基準のもと保菌していないと判断され

るまで保健所による追跡が行われる。感染症法において「保菌していないことが判明するまで、飲食物の製造・販売・調整または飲食物と直接接触する業務に従事させないこと」と定められており、食品取り扱い業をはじめとした特定の職種では保菌していないと判断されるまで就業制限が要請されるなど社会的な影響は大きい。

実際の臨床現場では「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の通知(以降、通知)に基づいて陰性化確認が行われているが、陰性確認後に再度陽転化する例や、長期排菌例が一定数存在することが指摘されている。このような事例に対する公衆衛生上の有効な対応に関しては不明なことが多く、そもそも EHEC 保菌者が保菌していないと判断されるまでの自然経過に関してのまとまった報告は存在しない。

本研究班では通知の改訂に資するエビデンスの形成が求められている。本分担研究では EHEC 保菌者の排菌期間に関する既存のエビデンスをまとめることを目的に、排菌期間の定義・有症状者と無症状者での違い・年齢による違い・治療介入の有効性などの臨床的疑問に関するシステマティックレビューを行った。

C. 研究結果

文献検索に際しての選択基準・除外基準は表 1 の通りとした。医療系の 3 大主要データベース (Medline, Cochrane Library, EMBASE) を用いての文献検索を行い、2596 件の文献を抽出した。これらの文献の抄録を 2 名以上の研究者が独立して確認し、選択基準を満たし、除外基準に該当しない文献を二次スクリーニング候補とした。一次スクリーニングの結果が研究者間で相違がある場合は議論の上で最終判定とした。これにより 318 件を二次スクリーニング対象として抽出した。

二次スクリーニングでは本文内に排菌期間に関する明確な記載がある、または日付等の記載から算出が可能な文献を精読対象として抽出する。令和 4 年 4 月現在、二次スクリーニングを行っているところである。

D. 考察

EHEC 保菌者における排菌期間に関する先行研究を調査するために、主要データベースを用いてのシステマティックレビューを開始した。一次スクリーニング対象となった文献数は約 2600 件と多く、アウトブレイク調査に関する文献を中心に抄録を読んだだけでは排菌期間に関する記載があるかどうかは明らかでない文献が多かったため二次スクリーニングを行う必要が生じた。このため予定していたスケジュールよりも進捗がやや遅れているが、研究最終年度の令和 4 年上半期には精読を終えてデータ抽出まで行えるように調査を進める方針である。

E. 結論

EHEC 保菌者における排菌期間に関する先行研究を調査するために、主要データベースを用いてのシステマティックレビューを開始した。現在レビューを行っているところであり、令和 4 年度前半の調査完了を目指している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 一次スクリーニングでの選択基準・除外基準

	選択基準	除外基準
Population	ヒト EHEC 感染症	ヒト以外
Exposure		
Outcome	排菌期間に関する言及 二次感染事例 アウトブレイク事例	
Study Design		症例報告
出版形態	不問	
言語	英語	英語以外
出版年	不問	

<参考文献>

なし

令和3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

国外における腸管出血性大腸菌保菌者に対する
公衆衛生上の対応に関する調査

研究分担者 氏名

明神 翔太	国立成育医療研究センター	感染症科
宮入 烈	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

研究協力者 氏名

竹原 健二	国立成育医療研究センター	政策科学研究部
須藤 茉衣子	国立成育医療研究センター	政策科学研究部

研究要旨

腸管出血性大腸菌(EHEC)保菌者に対する国外における公衆衛生上の対応に関して調査した。調査対象国はアメリカ・イギリス・フランス・ドイツ・カナダ・イタリア・韓国・台湾・スウェーデン・アルゼンチン・オーストラリアの11カ国とし、各国の行政ホームページ・公的文書・各種ガイドラインなどを参照した。患者・無症状病原体保有者それぞれの、排菌陰性確認の必要性・その方法・小児(未就学児・就学児)への対応・食品取り扱い業者への対応・医療従事者への対応・除菌の考え方などの情報を調査した。調査結果をもとに各国と本邦における対応を比較すると、我が国における課題は排菌陰性化確認を行うべき対象者が明確でないこと、除菌に関する考え方が曖昧でその判断が現場に委ねられていることなどが挙げられる。

A. 研究目的

国内の腸管出血性大腸菌(Enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC)感染症に関する公衆衛生上の取り決め・周知事項は国内外で共通のものではない。当該国の医療制度や各種法制度による相違は想定されるが、保菌者からの二次感染のような公衆衛生上の課題は共通のものであると考えられる。我が国においては、感染症法で「保菌していないことが判明するまで、飲食物の製造・販売・調整または飲食物と直接接触する

業務に従事させないこと」と定められており、保菌していないことを確認するための方法として、平成11年に厚生労働省から「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の通知(以降、通知)が発出された。陰性化確認を行う対象が置かれている状況に応じて、参照すべきガイドラインやマニュアルが多岐にわたることが本邦の特徴である。除菌に関しては、「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157等)感染症治療の手引き(改訂版)」「腸管出血性

大腸菌 Q&A」などに記載はあるものの、抗菌薬を用いての除菌を実際に行うかどうかの判断は最終的に現場の医師や保健所の判断に委ねられている。他の分担研究において国内の運用に関して様々な課題が明らかになってきているが、海外諸国が同様の課題に対してどのように対応しているのかを調査することは意義がある。

本研究班では通知の改訂に資するエビデンスの形成が求められている。本分担研究は海外諸国における EHEC 保菌者に対する公衆衛生上の対応を調査することにより、我が国の対応との相違を明らかにし、我が国における通知や各種ガイドラインの改訂に資するための情報をまとめることを目的とした。

B. 研究方法

調査対象国はアメリカ・イギリス・フランス・ドイツ・カナダ・イタリア・韓国・台湾・スウェーデン・アルゼンチン・オーストラリアの 11 カ国とした。各国の行政ホームページや公的文書、各種ガイドラインなどを参照し、EHEC 保菌者の公衆衛生上の対応に関連した項目を調査した。調査項目の詳細を表 1 に示す。調査においては現地の母国語に長けている必要があると判断したため、株式会社 WIP ジャパンに一部業務を委託した。

C. 研究結果

C-1. 届出の必要性

フランスとアルゼンチンの 2 国以外は、原則として EHEC 保菌者と診断した場合は届出が必要である。フランスでは同じ食物に起因する類似症状が 2 例以上発生した場合は、集団食中毒として報告義務がある。15 歳未満の溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic uremic syndrome: HUS) については 32 病院で構成されたサーベイランスネットワークがあり、EHEC に関連したサーベイランスは事実上このネットワークに依存しているのが現状

のようである。アルゼンチンでは HUS 症例の場合のみ届出が必要である。

C-2. 検査方法

使用可能な検査方法は便培養と PCR が実施できる国がほとんどであった (表 2)。しかし検査として実施可能ということなのか、排菌陰性確認の方法として実施が必要とされているのかは今回の調査では明らかにならなかった。

C-3. 排菌陰性確認の必要性

患者の場合はいずれの国においても排菌陰性確認が必要とされていた (表 3)。無症状病原体保有者に対しては、ドイツ・カナダなどの一部の国においては陰性確認が必要とされておらず、イギリスでは多者への二次感染のリスクが高いハイリスクグループにおいてのみ必須とされている。アメリカは州法により異なるようであり、調査したジョージア州では無症状病原体保有者の陰性確認は必須ではないようであった。

C-4. 小児への対応

各国の未就学児、就学児への対応を表 4、表 5 に示す。未就学・就学を問わず、患者においてはすべての国が排菌陰性確認ができるまで登園停止としていた。未就学児の無症状病原体保有者に対する対応は様々で、イギリス・ドイツ・カナダ・オーストラリアでは陰性化確認できるまで登園停止と明確に決められていたが、アメリカ (調査を行ったジョージア州) やイタリア、スウェーデンでは特に制限なく登園可能としていた。一方、就学児の患者への対応は、明確な取り決めが存在しない国が多かったが、イギリス・スウェーデン・オーストラリアでは特別な対応不要との記載であった。ドイツ・韓国では陰性化確認できるまでは登校停止としているようであった。

C-5. 食品取り扱い業者への対応

一部の国で明確な取り決めが無いようであったが、原則として患者・無症状病原体保有者ともに陰性化確認できるまでは就業停止としている国が多かった(表7)。

C-6. 医療従事者への対応

イギリス・カナダ・台湾・オーストラリアでは患者において陰性化確認ができるまで就業制限が必要としている。イギリス・台湾では無症状病原体保有者の医療従事者においても同様の対応がとられているようである。その他の国では医療従事者の患者・無症状病原体保有者に関して明確な規定は存在しなかった。

C-7. 除菌に関する考え方

各国における保菌者に対する除菌の考え方に関して表8に示す。除菌のために抗菌薬使用を推奨している国は存在せず、何らかの記載のある国ではいずれもEHEC感染症に対する抗菌薬治療がHUSのリスクを増大させる可能性があることを根拠に、抗菌薬投与に関して消極的または非推奨としていた。

D. 考察

EHEC保菌者の届出は殆どの国で必須だが、フランスやアルゼンチンなどの一部の国ではHUS症例のみをサーベイランス対象にしている国があった。このためこれらの国における排菌陰性確認の方法や対象者の取り扱いに関しては基本的にHUS発症があった者を対象としていることに留意が必要だろう。実際の排菌陰性確認に際して使用しないといけない検査と、実施することができる検査方法の区別が今回の調査のみでは判然としなかったが、便培養と毒素PCR検査

を組み合わせた検査方法が主流のようだった。陰性化確認の方法の細かい内容は国ごとになぜか相違はあるものの、我が国の運用が他国と大きく異なるわけではない印象であった。また、未就学児・食品取り扱い業者などハイリスク者への対応は概ね各国同様であった。ハイリスクでない無症候性病原体保有者は就業制限や就学・通園停止などの社会的隔離措置を不要としている国があった。

他国の運用と比較した際に、我が国における課題は以下の通りと考えられる。まず排菌陰性確認を行うべき対象が明確でない点がある。現時点での我が国内の運用では、陰性化確認すべき対象は感染症法で「保菌していないことが判明するまで、飲食物の製造・販売・調整または飲食物と直接接触する業務に従事させないこと」と記載されているのみで、他の職種や小児に関しては明確な規定がない。しかし今年度の分担研究「国内の腸管出血性大腸菌病原体保菌者に対する公衆衛生上の対応に関する実態調査」で示した通り、実際は保菌者として届出の行われた対象者はほとんどの場合が排菌陰性化が確認されている。イギリスなどの一部の国では対象者の職業や年齢などを加味してリスク分類を行い、例えばハイリスクグループに属さない無症状病原体保菌者に対する排菌陰性化は不要であることを明確にしている。このようなグループに対して排菌陰性化確認が本邦でも不要かという議論は別として、保健所や医療機関などの現場が混乱しないように種々のパターンに対する細かい対応方法を明確にする必要がある。

次に、除菌に対する考え方が我が国と国外諸国では大きく異なることが明らかとなった。我が国においては厚生労働省が発出している「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157等)感染症治療の手引き(改訂版)」¹⁾「腸管

出血性大腸菌 Q&A」などで触れられてはいるものの、抗菌薬を用いての除菌を実際に行うかどうかの判断は最終的に現場の医師や保健所の判断に委ねられているのが現状である。今回の調査では対象国のほぼ全てが EHEC 感染症に対する抗菌薬投与と HUS のリスク上昇を関連づけて、一律に除菌に関する抗菌薬投与を非推奨としている。我が国においては他国ではあまり使用されないホスホマイシンが感染性胃腸炎に対して頻用されている背景がある。これは本邦におけるアウトブレイク事例の際の報告で、EHEC 感染症に対するホスホマイシン投与が HUS のリスクを下げる可能性が示唆されたことを受けてであるが、我々も本研究班の前身となる研究班において行った症例対照研究で少なくとも小児においては EHEC 感染症に対する抗菌薬投与が HUS のリスクを下げる可能性があることを示した⁹。このような本邦からの研究結果を鑑みると、ホスホマイシン投与による除菌の有効性についても科学的に検討すべきであり、安全性をもって排菌陰性化に有効なのであればその結果を海外に発信する必要があるだろう。

今回の調査は、調査項目を詳細に確定させたのちは各国における調査は委託会社の現地調査員に依頼することになった。調査結果はどれも情報源が明確化されており、信頼に足るものと考えられたが、最終的に研究成果として厚生労働省に提出する際には一部調査結果のファク

トチェックを行う必要があると考えている。またそれぞれの国において培養や PCR 検査をはじめとした検査方法をどのような対象にどのようなタイミングで行っているのか、どのような場合に実施可能なのかといった詳細な内容に関しての追加調査が必要と考える。これらの追加対応に関しては研究最終年度である令和 4 年度に行っていく予定である。

E. 結論

EHEC 保菌者に対する公衆衛生上の対応に関して国外 11 カ国における運用を調査した。本邦における対応と比較すると、排菌陰性化確認を行うべき対象者が明確でないこと、除菌に関する考え方が曖昧でその判断が現場に委ねられていることなどが我が国における課題と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 調査項目

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・保菌者の届出の必要性 ・保菌者の検査方法(便培養、PCR 検査実施有無など) ・保菌者の排菌陰性確認の方法 ・保菌者の就業制限に関する詳細 ・小児における登園や登校に関する制限の有無と詳細 ・食品取り扱い業者、調理従事者の健康観察方法 |
|---|

・除菌に関する取り決め

表 2. EHEC 保菌者に対する検査方法

国	内容
日本	培養
アメリカ	培養、PCR 核酸増幅検査・Whole genome sequencing はアウトブレイク調査支援で
イギリス	培養、PCR など
フランス	培養、PCR(毒素遺伝子検査)、ゲノム解析
ドイツ	培養、PCR(毒素遺伝子検査のために必須)
カナダ	培養、PCR(毒素遺伝子検査)
イタリア	培養、PCR(毒素遺伝子検査)
韓国	培養、PCR(毒素遺伝子検査)
台湾	培養
スウェーデン	培養、分子生物学的方法
アルゼンチン	培養、PCR(毒素遺伝子検査)
オーストラリア	培養、PCR(毒素遺伝子検査)

表 3. 排菌陰性確認の必要性と詳細

国	患者	無症状	内容
日本	○	○	
アメリカ	○	×	ジョージア州の例:患者 2 回 間隔の規定なし
イギリス	○	○	患者:24 時間以上あけて連続 2 回 無症状:患者と同様だが、ハイリスクグループのみ実施
フランス	○	○	患者:48 時間以上無症状になってから、24 時間以上あけて連続 2 回 無症状:24 時間以上あけて連続 2 回
ドイツ	○	×	患者:HUS の場合、発症 2 回(24 時間以上あけて 2 回、抗菌薬投与例は投与完了後 48 時間以上から) 非 HUS の場合 1 回陰性確認のみ
カナダ	○	×	患者:重症 2 回(間隔は 24 時間以上、症状消失後かつ抗菌薬・止痢剤中止後 48 時間以上から)、軽症 1 回
イタリア	○	記載無し	患者 24 時間以上 48 時間以内に 2 回
韓国	○	○	患者:症状消失後 24 時間以上経過してから、24 時間以上あけて連続 2 回 抗菌薬投与例は中止後 48 時間以上から

			無症状:保菌が確認されてから 48 時間以上経過してから、24 時間以上あけて連続 2 回
台湾	○	○	共通:症状消失かつ抗菌薬非投与の状態が 48 時間経過してから、24 時間以上間隔をあけた連続 2 回
スウェーデン	記載なし	記載なし	
アルゼンチン	○	○	小児のみが対象、48 時間あけて 2 回連続陰性
オーストラリア	○	○	患者:症状消失後 24 時間以上間隔あけて連続 2 回 無症状:48 時間以上間隔をあけて 2 回

表 4. 未就学児への対応

国	患者	無症状
日本	医師において感染のおそれがないと認められれば登園可能	5 歳未満は 2 回以上連続で便から菌が検出されなくなり、全身状態良好であれば登園可能
アメリカ	陰性化確認できるまで登園停止	登園可能
イギリス	陰性化確認できるまで登園停止	陰性化確認できるまで登園停止
フランス	陰性化確認できるまで登園停止	流行を抑えられない場合は登園停止を検討
ドイツ	陰性化確認できるまで登園停止	陰性化確認できるまで登園停止
カナダ	陰性化確認できるまで登園停止	陰性化確認できるまで登園停止
イタリア	陰性化確認できるまで登園停止	登園可能
韓国	陰性化確認できるまで登園停止	注意してであれば登園可能
台湾	陰性化確認できるまで登園停止	明確な記載なし
スウェーデン	陰性化確認できるまで登園停止	登園可能
アルゼンチン	陰性化確認できるまで登園停止	明確な記載なし
オーストラリア	陰性化確認できるまで登園停止	陰性化確認できるまで登園停止

表 5. 就学児への対応

国	患者	無症状
日本	病状により学校医その他の医師において感染のおそれがないと認めるまで登校停止	明確な規定なし

アメリカ	陰性化確認できるまで登校停止	明確な規定なし
イギリス	48 時間以上症状消失まで登園停止	特別な対応は不要
フランス	明確な規定なし	明確な規定無し
ドイツ	陰性化確認できるまで登校停止	陰性化確認できるまで登校停止
カナダ	陰性化確認できるまで登校停止	明確な規定無し
イタリア	陰性化確認できるまで登校停止	明確な規定無し(州によっては特別な対応不要としている)
韓国	陰性化確認できるまで登校停止	陰性確認できるまで登校停止
台湾	陰性化確認できるまで登校停止	明確な規定なし
スウェーデン	陰性化確認できるまで登校停止	トイレや適切な手指消毒ができれば登校可能
アルゼンチン	陰性化確認できるまで登校停止	明確な規定なし
オーストラリア	陰性化確認できるまで登校停止	登校可能

表 6. 食品取り扱い業者への対応

国	患者	無症状
日本	保菌していないことが判明するまで、飲食物の製造・販売・調整または飲食物と直接接触する業務に従事させないこと	
アメリカ	感染しにくい環境: 症状消失後 24 時間で制限付きで就労可 行政当局より承認され、医学的に許可されるまで、または症状消失後 7 日以上経過するまで制限継続 感染しやすい環境: 行政当局より承認され、医学的に許可されるまで、または従業員が無症状になってから 7 日以上経過するまでは就労不可	行政当局からの承認が得られるまで、または診断されてから 7 日以上経過するまでは除外または制限される
イギリス	陰性化確認できるまでは就業停止	陰性化確認できるまでは就業停止
フランス	明確な規定なし	明確な規定無し
ドイツ	陰性化確認できるまでは就業停止	陰性化確認できるまでは就業停止
カナダ	陰性化確認できるまでは就業停止	明確な規定無し
イタリア	明確な規定なし	明確な規定無し

韓国	陰性化確認できるまでは就業停止	陰性化確認できるまでは就業停止
台湾	陰性化確認できるまでは就業停止	陰性化確認できるまでは就業停止
スウェーデン	陰性化確認できるまでは就業停止	明確な規定無し
アルゼンチン	明確な規定なし	明確な規定なし
オーストラリア	陰性化確認できるまでは就業停止	明確な規定無し

表 7. 除菌に関する考え方

国	内容
日本	抗菌剤の使用による除菌は年齢、職業、その他の状況を総合的に勘案して行う
アメリカ	HUS のリスクを高める可能性があるため、抗菌薬は使用されない
イギリス	患者や無症状病原体保有者への具体的な除菌対処法に関する記載はない
フランス	HUS 発症によりはじめて EHEC 感染検査を行うことから、EHEC 感染治療に関するデータが存在しない 抗菌剤治療は HUS を悪化させるとして、ほとんどの抗菌剤は推奨されていない 現在、毒素を放出させないアジスロマイシンなどの抗菌剤について研究が進んでいる
ドイツ	抗菌薬は、細菌の排泄を長引かせ、毒素の形成を活性化させる可能性があるため、ほとんど用いられない
カナダ	抗菌薬を使用すると HUS のリスクが高まる可能性があるため、医師の指示がない限り治療しない
イタリア	記載無し
韓国	溶血性尿毒症症候群を起こす恐れがあるため、抗生剤の使用は推奨されていない
台湾	特定の抗菌薬の使用により溶血性尿毒症 (HUS) のリスクが増大するという報告もあるため、抗菌薬の使用は必ずしも有益ではない
スウェーデン	記載無し
アルゼンチン	抗菌薬は合併症を引き起こす可能性があり、HUS のリスクを高める可能性があるため、服用は推奨されない
オーストラリア	記載無し

<参考文献>

各国毎の主な情報ソース

アメリカ

1. CDC サイトの州当局向けページ:

How to Report a Foodborne Illness – Health Departments

<https://www.cdc.gov/foodsafety/outbreaks/investigating-outbreaks/report-illness/health-dept.html>

2. 州及び連邦機関における報告システム対照表

Reportable or Notifiable: What's the Difference?

<https://www.cdc.gov/nndss/about/index.html>

ジョージア州

3. DPH>Shiga-toxin producing E. coli (includes E. coli O157)

<https://dph.georgia.gov/shiga-toxin-producing-e-coli-includes-e-coli-o157>

4. DPH > Epidemiology > Disease Reporting > Notifiable Disease Reporting Requirements

<https://dph.georgia.gov/media/63386/download>

イギリス

5. 健康保護(通知)規制 2010

- Health Protection (Notification) Regulations (2010)

6. VTEC オペレーションマニュアル

- The VTEC operational manual

7. 腸管出血性大腸菌に関する公衆衛生手続ガイダンス

- Interim Public Health Operational Guidance for Shiga toxin producing Escherichia coli (STEC) Including STEC (O157 and non-O157) infection

フランス

8. レジフランス

腸管出血大腸菌の研究所指定の政令

Arrêté du 7 mars fixant la liste des centres nationaux de référence

9. HUS 診断プロトコル

Protocole National de Diagnostic et de Soins (SNDS) Le syndrome Hémolytique et Urémique (SHU)

10. 腸管出血大腸菌性胃腸炎マネジメントガイド

Gastroentérites Escherichia coli entérohémorragique Conduite à tenir

ドイツ

11. ロベルトコッホ研究所

腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_EHEC.html

カナダ:

12. 公衆衛生法

公衆衛生規制に影響を与える情報の報告/パート 2-報告義務/部門 1-報告する一般的な義務

https://www.bclaws.gov.bc.ca/civix/document/id/lc/statreg/167_2018

13. 公衆衛生法

パート 2—公衆衛生の計画と報告/部門 3—病気、健康被害およびその他の事項の報告/健康被害の報告義務

https://www.bclaws.gov.bc.ca/civix/document/id/complete/statreg/08028_01

14. 公衆衛生法

パート4—検査とオーダー/部門 3—感染性病原体および危険性病原体を尊重する命令/感染性病原体および危険性病原体に関する特定の権限

https://www.bclaws.gov.bc.ca/civix/document/id/complete/statreg/08028_01

15. Communicable Disease Control Enteric Cases and their Contacts: Exclusion from High Risk Settings
OCTOBER 2020

16. 公衆衛生法

パート 4 部門 3—感染性病原体および危険性病原体を尊重する命令

https://www.bclaws.gov.bc.ca/civix/document/id/complete/statreg/08028_01

17. BC Centre for Disease Control BC 州保健所サイト

大腸菌感染症項目内の対処とサポート

<http://www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/e-coli-infection>

18. Communicable Disease Control Enteric Cases and their Contacts: Exclusion from High Risk Settings
OCTOBER 2020 BC 州保健所サイト内伝染病対策-腸の症例に関するの指示

[http://www.bccdc.ca/resource-](http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/Epid/CD%20Manual/Chapter%201%20-%20CDC/Enteric%20Exclusions_Oct%202020%20FINAL.pdf)

[gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/Epid/CD%20Manual/Chapter%201%20-%20CDC/Enteric%20Exclusions_Oct%202020%20FINAL.pdf](http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/Epid/CD%20Manual/Chapter%201%20-%20CDC/Enteric%20Exclusions_Oct%202020%20FINAL.pdf)

イタリア

19. イタリア保健省命令・官報(DM15/12/199)

https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1991-01-08&atto.codiceRedazionale=091A0055&elenco30giorni=false

20. 保健省ホームページ感染症のページ

<https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioContenutiMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=650&area=Malattie%20infettive&menu=sorveglianza>

21. EnterNet Italia

<https://w3.iss.it/site/RMI/enternet/Default.aspx?ReturnUrl=%2fsite%2frmi%2fenternet>

https://www.iss.it/documents/20126/2457751/Enternet_2005.1234188629.pdf/3fb9d80b-025a-51f1-8da1-d775faf4ea39?t=1575744073768

https://www.promisalute.it/upload/mattone/documentiallegati/Caprioli_Mattone_13660_1015.pdf?

22. 国立衛生研究所・溶血性尿毒症症候群登録

<https://www.epicentro.iss.it/seu/registro-italiano-seu>

23. 国立衛生研究所内腸管出血性大腸菌感染症のための EU レファレンスラボラトリー

<https://www.iss.it/coli-rete-dei-laboratori-per-il-controllo-ufficiale>

24. 1998 年保健省令第4番プロトコル 400./26/1189/公衆衛生上のニーズに対する予防措置

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=25185&parte=1%20&serie=>

韓国

25. 2021 年度水媒介性及び食品媒介性感染病のガイドライン

<https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019>

26. 感染症の予防及び管理に関する法律

<https://www.law.go.kr/LSW/lsInfoP.do?efYd=20211019&lsiSeq=236301#AJAX>

27. 感染症の予防及び管理に関する法律施行規則

<https://www.law.go.kr/LSW/lumLsLinkPop.do?!spttninfSeq=104560&chrClsCd=010202>

台湾

28. 伝染病届出の定義指導マニュアル

<https://www.cdc.gov.tw/uploads/files/ba90b78f-4576-4a12-9e6c-c80e97d720f9.pdf>

29. 伝染病予防法(伝染病防治法)

<https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0050001>

30. 腸管出血性大腸菌感染症予防作業マニュアル

<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/HLqxOhESwGVqkilG12KMIA>

31. 労働基準法第 14 条

<https://laws.mol.gov.tw/FLAW/FLAWDAT0201.aspx?id=FL014930&wdLOR=cA1931BF2-FC74-4D0A-8C9D-9ABCC669A8C9>

32. 腸管出血性大腸菌感染症教育訓練教材

<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/YtLhixsQLGLWafJ5Zx4FXA>

33. 伝染病病例の定義および防疫用検体採取と検査提出に関する事項

<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/u9hIZa2RMbReXr5R4moVfw>

34. 法定伝染病患者の隔離治療および隔離治療の再鑑定に関する作業フロー

https://www.cdc.gov.tw/Category/ListContent/F78mL5_laidySvnoilGIgw?uaid=pW1rz90yWtxomQ_ogvHOYg

スウェーデン

35. 感染管理法

<https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/smittskyddslag->

2004168_sfs-2004-168

36. 特定の場合の疾患の通知に関する規則

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/h/hslf-fs-20157/>

37. EHEC に関する医療機関用情報提供リーフレット(感染症学会指針)

<https://slf.se/smittykyddslakarforeningen/smittykyddsblad/>

アルゼンチン:

38. 科学電子図書館 - アルゼンチン:2019 年臨床生化学記録

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-

29572019000200006&lng=pt&tlng=es

39. 公衆衛生法 N° 15.465

<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/195000-199999/195093/norma.htm>

40. アルゼンチン国家医薬品・食品・医療技術監督庁 (ANMAT) 規定 No4943/2003 (公衆衛生)

<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-4943-2003-89108>

41. アルゼンチン小児科学会「幼稚園と学校における感染予防に関するコンセンサス」発行年不明

<https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/prevenci-oacuten-de-infecciones-en-jardines->

maternales-y-escuelas.pdf

42. アルゼンチンにおける溶血性尿毒症症候群の疫学

<http://medicinabuenaosaires.com/revistas/vol66-06/Supl-3/v66-s3-27-32.pdf>

43. アルゼンチン小児科学会/幼稚園と学校における感染予防に関するコンセンサス

<https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/prevenci-oacuten-de-infecciones-en-jardines->

maternales-y-escuelas.pdf

44. 強制届出疾病の監視と管理のための基準と手順のマニュアル

<http://www.snvs.msal.gov.ar/descargas/Manual%20de%20Normas%20y%20Procedimientos%202007.pdf>

オーストラリア

45. ヴィクトリア州保健福祉省ホームページ: 公共衛生>>感染症や病状の届出および感染症届出条件

<https://www.health.vic.gov.au/infectious-diseases/notifiable-infectious-diseases-conditions-and->

micro-organisms

46. ベロ毒素産生性大腸菌(VTEC)対策ガイドライン

<https://www.health.vic.gov.au/site-4/infectious-diseases/verotoxin-producing-e-coli-vtec>

47. オーストラリア政府保健福祉省ホームページ

<https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi4003j.htm>

考察内の参考文献

a. Myojin S, et al. Interventions for Shiga toxin-producing Escherichia coli gastroenteritis and risk of

hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study. PLoS One. 2022 Feb 4;17(2):e0263349. doi: 10.1371/journal.pone.0263349.

令和3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

国内の腸管出血性大腸菌病原体保菌者に対する
公衆衛生上の対応に関する実態調査

研究分担者 氏名

明神 翔太	国立成育医療研究センター 感染症科
宮入 烈	国立成育医療研究センター 感染症科
岡部 信彦	川崎市衛生研究所

研究協力者 氏名

三崎 貴子	川崎市衛生研究所
-------	----------

研究要旨

全国保健所に対して、「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の通知を用いての腸管出血性大腸菌保菌者の排菌陰性確認における実態調査を行った。92%の保健所において発生届が出た者全員に対して陰性確認が行われており、66%で発生届が出た者全員に就業制限の指導が行われていた。陰性化確認困難例を37%の保健所が経験していた。陰性化確認困難例のほとんどが長期排菌例に対する対応に関してであり、排菌期間は1ヶ月から数ヶ月に及んだ。陰性化確認や就業制限をすべき対象に関してエビデンスに基づき明確に示し、長期排菌例に対する対応に関する指針を示す必要がある。

A. 研究目的

国内の腸管出血性大腸菌 (*Enterohemorrhagic Escherichia coli*: EHEC) 感染症に関する公衆衛生上の取り決め・周知事項には様々なものがある。感染症法には「保菌していないことが判明するまで、飲食物の製造・販売・調整または飲食物と直接接触する業務に従事させないこと」という記載があり、保菌していないことを確認するための方法として、平成11年に厚生労働省から「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の通知(以降、通知)が発出された。陰性化確認を行う対象が置かれている状況に応じ

て、参照すべきガイドラインやマニュアルが多岐にわたることが本邦の特徴である。除菌に関しては、「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157等)感染症治療の手引き(改訂版)」「腸管出血性大腸菌 Q&A」などに記載はあるものの、抗菌薬を用いての除菌を実際に行うかどうかの判断は最終的に現場の医師や保健所の判断に委ねられているのが現状である。以上より国内の運用の課題としては、対象者の状況に応じて参照すべきマニュアル・ガイドラインが多いこと、陰性確認すべき対象が明確に決まっていないこと、長期排菌者への対応や除菌に関する判断が

現場に委ねられていることなどが挙げられる。

本研究班では通知の改訂に資するエビデンスの形成が求められている。本分担研究では EHEC 保菌者に対して、本邦の保健所が陰性化確認や就業制限等の公衆衛生上の対応をどのように行っているのか、その実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

全国保健所(470 箇所)、保健所支所(121 箇所)を対象に葉書でのアンケート調査を行った。新型コロナウイルス感染症流行に伴う保健所の業務逼迫が叫ばれている中での調査であったので、なるべく現場に負担をかけないように、往復ハガキを用いた簡易な調査内容とした(図)。調査内容は、陰性確認の対象者、陰性確認まで原則就業制限とする対象者、通知に基づいた排菌陰性確認が困難であった例の経験とその詳細に関して、とした。

C. 研究結果

全国の保健所 470 箇所、保健所支所 121 箇所に郵送し、締め切りとして設定した 2021 年 8 月 31 日現在で保健所からは 205 枚(回収率 44%)、保健所支所からは 4 枚(回収率 3%)の返信があった。保健所支所に関しては EHEC 陽性者の対応は業務外であることが判明し、返信のあった 4 箇所の保健所支所からは対応していない旨の記載があった。このため保健所からの返信のみを解析対象とした。

「陰性確認の対象者を選択してください」という質問に対しては、発生届が出た者全員に対して陰性確認を行っている自治体が 189 件(92%)であった。就業制限の対象者と回答した保健所は 50 件(24%)であり、5 歳未満の小児という回答は 14 件(7%)であった。「陰性確認まで原則就業制

限をする対象を選択してください(複数選択可)」という質問に対しては、発生届が出た者全員に対して就業制限をしている保健所が 135 件(66%)であった。飲食物の製造・販売・調整または飲食物と直接接触する業務に従事する者という回答は 84 件(41%)であった。その他、医療従事者 21 件(11%)、保育士等の乳幼児と日常的に接する職業の者 22 件(11%)、介護士等の介護職 22 件(11%)、これら以外のその他 15 件(7%)という回答であった。

「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について、に基づいた排菌陰性化確認が困難な例を経験したことはありますか」という質問に対しては、経験したことがあると答えた保健所は 75 箇所(37%)であった。経験したことがあると答えた場合の詳細(複数回答可)は、長期に渡り陽性が続いたという回答が 45 件(60%)、抗菌薬投与を要したという回答が 21 件(28%)、陰性確認後に再度陽性となったという回答が 11 件(15%)、対象者と連絡が取れなくなったという回答が 18 件(24%)であった。長期に渡り陽性が続いたという回答に関して、具体的な期間の記載があったものをまとめると、1~3 週間が 5 件、1~2 ヶ月が 12 件、2 ヶ月以上が 2 件であり、1 ヶ月前後の陽性持続が最も多かった。経験したことがある、という回答の中で自由記載としてコメントがあったものには、無症状病原体保有者の除菌についての規定がないことに関する指摘などがあった。その他のコメントは表を参照。

D. 考察

今回の調査結果をまとめると、92%の保健所において発生届が出た者全員に対して陰性確認が行われていた。また、66%の自治体で発生届が出た者全員に就業制限の指導が行われていた。陰性化確認困難例を 37%の保健所が経験してい

た。陰性化確認困難例のほとんどが長期排菌例に対する対応に関してであり、排菌期間は1ヶ月から数ヶ月に及んだ。

現時点での国内の運用では、陰性化確認すべき対象は感染症法で「保菌していないことが判明するまで、飲食物の製造・販売・調整または飲食物と直接接触する業務に従事させないこと」と記載されているのみで、他の職種や小児に関しては明確な規定がない。欧米諸国、例えば英国やノルウェーにおいては対象の職業や年齢などを加味して二次感染のリスクを見積もって層別化しての対応が行われている¹⁻³。今回の調査を受けて今後の検討課題としては、陰性化確認や就業制限をすべき対象に関してエビデンスに基づき明確に示す必要があること、長期排菌例に対する対応に関する指針を示す必要があることなどが挙げられる。

E. 結論

国内保健所による腸管出血性大腸菌病原体保菌者の陰性化確認は概ね問題はないものの、一部の長期排菌例へのリスク別対応の検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図. 全国保健所に送付した調査用葉書

令和3年7月吉日

「腸管出血性大腸菌保菌者に対する公衆衛生上の対応に関する実態調査」へのご協力をお願い

私どもの研究班では、「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について（平成11年3月30日付け健医感発第43号厚生省保健医療局結核感染症課長通知）」の改訂に資するエビデンスを得るための研究を行っています。

腸管出血性大腸菌（EHEC）保菌者に対して、公衆衛生上の対応が実際にはどのように行われているのかを調査するための簡単なアンケートにご協力をお願いいたします。

締め切り：8月27日までにご返信ください。

本調査は厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改訂に資する研究（20HA1009）【研究代表者：国立成育医療研究センター 五十嵐隆】の分担研究の一環であり、厚生労働省健康局結核感染症課の許可を得て実施するものです。調査結果は学会・研究会・学術論文等で報告する可能性があります。保健所名等は秘匿されます。

なお、ご回答いただいた内容に関しては、後日詳細を確認させていただく場合がございます。

問い合わせ先：

国立成育医療研究センター 感染症科 明神 翔太
Tell: 03-3416-0181 (代表) Mail: myojin-s@ncchd.go.jp

都道府県名： _____
保健所名： _____
ご回答者名： _____
連絡先電話番号： _____

1. 陰性確認の対象者を選択してください。（複数選択可）
 発生届の出た者全員 就業制限の対象者
 5歳未満の小児 その他（ ）
2. 陰性確認まで原則就業制限する対象者を選択してください。
 発生届が提出された者全員 （複数選択可）
 飲食物の製造・販売・調整または飲食物と直接接触する業務に従事する者
 医療従事者
 乳幼児と日常的に接する職業の者（保育士等）
 介護職（介護士等）
 その他（ ）
3. 「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」に基づいた排菌陰性化確認が困難な例を経験したことはありますか。
 経験したことがある。 経験したことはない。
4. 3.で「経験したことがある。」とお答えした方にお聞きます。
それはどのような場合ですか（複数選択可）。
 長期に渡り陽性が続いた。 陰性化確認のために抗菌薬投与（期間： ）を要した。
 陰性化確認後に再度陽性に 対象者と連絡が取れなくなった。
 その他（以下にご記入ください。）

調査は以上です。ご回答いただきありがとうございました。

表. 通知での陰性確認困難例の経験があった場合の、「その他」の回答。

- ・ 対象者が検査に非協力的であった。
- ・ 無症状病原体保菌者の除菌についての規定がないのが困る。
- ・ O157 LPS 抗体陽性で一度も便培養が陽性にならなかったケースの対応に苦慮した。
- ・ 通知には EHEC の無症状病原体保有者で抗菌薬を服薬した場合の検便の採取時期に関する記載がないので、明記してもらいたい。
- ・ 患者が受診した医療機関に陰性化確認および結果の報告を依頼し、患者とも調整を行っていたが、医療機関側での対応が予定通りに行われず結果として（陰性確認できるまで）長期化した。
- ・ 国外転出例。
- ・ 検査を受けることを拒否された。
- ・ 陰性化確認のための検査を保健診療で受けることに納得してもらうまでに時間がかかった。
- ・ 陰性確認のタイミングについて、他所との運用が異なることからトラブルになったケースがあった。

<参考文献>

1. Carroll KJ, et al. Shiga toxin-producing Escherichia coli diagnosed by Stx PCR: assessing the public health risk of non-O157 strains. Eur J Public Health. 2021 Jul 13;31(3):576-582.
2. Public Health England.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/732569/Interim_public_health_operational_guidance_for_STEC_PDF.pdf. 2022.4.30 アクセス.

3. Veneti L, et al. Mapping of control measures to prevent secondary transmission of STEC infections in Europe during 2016 and revision of the national guidelines in Norway. *Epidemiol Infect.* 2019 Sep 9;147:e267. doi: 10.1017/S0950268819001614.

令和3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

腸管出血性大腸菌感染症の感染症発生動向調査による発生状況

研究分担者 氏名

砂川 富正 国立感染症研究所 実地疫学研究センター長

研究協力者 氏名

有馬 雄三 国立感染症研究所 感染症疫学センター第四室長

高橋 琢理 国立感染症研究所 感染症疫学センター第四室主任研究官

高原 理 国立感染症研究所 感染症疫学センター第四室研究員

土橋 西紀 国立感染症研究所 感染症疫学センター第四室主任研究官

小林 祐介 国立感染症研究所 感染症疫学センター第四室主任研究官

研究要旨

感染症発生動向調査による腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症の 2021 年届出暫定集計より、発生動向についてまとめた。腸管出血性大腸菌感染症の届出は 3,236 件、うち有症状者は 2,022 件 (62%) であった。HUS 発症症例は 59 件報告されている。腸管出血性大腸菌の地方衛生研究所における検出例報告は 1,430 例で、全検出数における上位の O 血清群の割合は、O157 が 47.1%、O26 が 18.2%、O111 が 9.3% であった。2021 年は例年に比べ報告数は比較的少なかったが、COVID-19 の発生状況による EHEC の発生動向への影響も含め、引き続き注視と対応が必要である。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症は毒素により溶結性尿毒症症候群 (HUS) を発症しうるため、公衆衛生学上非常に重要である。腸管出血性大腸菌感染症として感染症法に基づく感染症発生動向調査の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届け出ることが義務づけられている。本研究では 2021 年の感染症発生動向調査における腸管出血性大腸菌感染症届出状況、地方衛生研究所 (地衛研) から報告された EHEC 検出数および食品衛生法に基

づいて報告された EHEC 食中毒について記述し、日本の EHEC 感染症発生動向を把握する。

B,C. 研究方法・結果

2021 年に感染症発生動向調査に基づき届け出られた腸管出血性大腸菌感染症 (以下 EHEC 感染症) について、NESID システムに登録された症例の暫定集計を行った。

2021 年の届出は 3236 件、うち有症状者は 2,022 件 (62%) であった。週別届出数を見ると、集団感染があれば季節に関係なく発生するが毎年夏に届出が多く、その傾向は同様であった。

都道府県別届出数(無症状を含む)は東京都、神奈川県、北海道、大阪府、福岡県、愛知県、埼玉県、千葉県、茨城県、広島県の上位 10 都道府県で全体の 56%を占めた。人口 10 万対届出数では岩手県(19.5)が最も多く、長崎県(13.1)、群馬県(11.2)、滋賀県(10.2)がそれに次いだ。HUS を合併した症例は 59 例(有症者の 2.9%)で、そのうち 38 例から EHEC が分離された。HUS 症例における O 血清群の内訳は O157 が 29 例で、毒素型は不明 6 例を除く 23 例すべてが VT2 陽性株(VT2 単独または VT1&VT2)であった。有症者のうち HUS 発症例の割合が最も高かったのは 5~9 歳で 5.8%、次いで 0~4 歳と 4.5%であった。

地衛研から報告された 2021 年の EHEC の検出数は 1,430 であった。全検出数における上位の O 血清群の割合は、O157 が 47.1%、O26 が 18.2%、O103 が 9.3%であった。毒素型で見ると、2021 年は例年同様 O157 では VT1&VT2 が最も多く、O157 の 60.4%を占め、VT2 単独は 38.1%であった。O26 および O103 は例年同様 VT1 単独が最も多く、それぞれ 96.9%および 93.6%を占めた。O157 が検出された 674 例の主な症状は下痢 63.8%、腹痛 58.8%、血便 43.6%、発熱 21.2%であった。

「食品衛生法」に基づいて都道府県等から報告された 2021 年の EHEC 食中毒は 9 事例、患者数 42 名(菌陰性例を含む)であった(2017 年は 17 事例 156 名、2018 年は 32 事例 456 名、2019 年は 20 事例 165 名、2020 年は 5 事例 30 名)。

D. 考察

2021 年の EHEC 感染症報告数は、2020 年と同様に 2019 年以前と比較すると少なかったが、定点把握対象疾患に見られた年間を通しての大幅な減少と比較すると限定的であった。夏の発生状況は例年よりは低いが、飛沫感染あるいは接触感染を主な感染経路とする他の感染症の報告数の減少程度と比較すると、報告数の変化

は少ない。この変化は、新型コロナウイルス感染症対策に伴う行動の変化が EHEC 感染症の届出件数にも影響を与えていることが示唆される。EHEC 感染症は新型コロナウイルス感染症の対策に影響されない、食品による広がりと考えられる。しかし、現在のサーベイランスによるデータのみでは、これらの具体的な食品の種類について確定することは困難である。今後の調査等による知見の集積や、更なる研究により、EHEC 感染症の感染経路への理解が深まることが期待される。

血清型別では O26 のような血清型のアウトブレイクが毎年起きる地域もあり、地理的な特徴も重要と考えられる。年齢群別届出状況は例年と比較してもあまり変わらず、発生状況の中では 2020 年と同様に 0-4 歳のような小児が届出の中心をなしていた。一方、いわゆる焼肉屋での喫食を好むような若年者や、若年小児の保護者にあたる年齢群に届出の集積が見られた。全体的に女性の割合が多い場合があるが、2020 年は高齢者の有症状者において特に女性の割合が多いことが見て取れる。

HUS 発症例に関して、感染経路を見ると経口感染が 3 分の 2 を占め、生肉の喫食も依然として報告されていることから、引き続き注意喚起が必要であると考えられる。

地衛研から報告された EHEC 検出数については、感染症発生動向調査の患者報告とは報告の枠組みが異なる。そのため、解釈には注意が必要であるが、血清群および毒素型の傾向を把握する上で重要である。臨床症状については複数選択可であるため、提示した割合は合計が症例数に一致しない。血清群については O157 がかなり多く、ついで O26、O111、O103、O156、O91 などの報告がある。毒素型については、EHEC 感染症としての特性上 Vero toxin 2 を持っていることが微生物学的には重要な因子であると考えられる。症状については下痢・腹痛がかなりの割合を占めていたのと同時に、無症状病原体保有者も全体の 40%を示していた。症

状について血清群別に見ると、腹痛・血便が多かったのは O157 であった。O26 や O103 では有症状者も多かったが同時に無症状病原体保有者の報告も多かったことは公衆衛生学的に重要な情報と考えられる。また、O91 などは無症状が大半であった。このような状況からは、血清群別の分析が重要であることが示唆される。

2021 年の食中毒事例は報告があったものは 42 例(2020 年は 30 例)で引き続き 2019 年以前より大幅に少ないが、2020 年よりも多かった。食中毒事例の減少傾向は患者報告数の減少傾向と比較して大きいことから、今後の検討が求められる。

E. まとめ

腸管出血性大腸菌感染症の届出は 3,236 件、うち有症状者は 2,022 件(62%)であった。HUS 発症症例は 59 件報告されている。2021 年は例年に比べ報告数は比較的少なかったが、COVID-19 の発生状況による EHEC の発生動向への影響も含め、引き続き注視と対応が必要である。

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)

「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究(20HA1009)

分担研究報告書(令和3年度)

(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 岡部 信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究要旨

腸管出血性大腸菌(*Enterohemorrhagic Escherichia coli*; EHEC)感染症患者において、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し、EHEC感染症の全体像把握の一助とすることを目的として本研究を実施する。

①東京都内の各保健所に届け出られ、川崎市において積極的疫学調査を実施した者及び②管轄の保健所もしくは保健所支所に届け出られ、川崎市において積極的疫学調査を実施した者を対象に、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することとして研究計画を立案し、次年度以降に実施予定とした。

協力研究者
(三崎 貴子)

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、食中毒や二次伝播によるアウトブレイクの原因ともなり、我が国では、EHEC感染症を診断した医師は、無症状病原体保有者であっても直ちに管轄保健所に発生届を提出するように法で義務付けられている。また、EHECは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(無症状病原体保有者を含む)では、便培養陰性化が確認されるまで飲食物に直接接触する業務への就業は制限される。

EHECの排菌期間は、一般的に中央値20~30日と報告しているものが多いが、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。EHEC感染症患者において、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し、EHEC感染症の全体像把握の一助とすることを目的として本研究を実施する。

B. 研究方法

対象は以下の基準に該当する者として調査を実施することとした。

2017年1月1日以降2018年12月31日の期間に、「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）」に基づき EHEC 感染症として感染症発生動向調査（NESID）に登録された者のうち、以下の選択基準を全て満たし、選択基準①については除外基準のいずれにも該当しない者を、選択基準②については除外基準①～③に該当しない者を研究対象者とする。

【選択基準】

- ①東京都内の各保健所に届け出られ、川崎市において積極的疫学調査を実施した者
- ②管轄の保健所もしくは保健所支所に届け出られ、川崎市において積極的疫学調査を実施した者

【除外基準】

- ①保健所もしくは保健所支所の研究協力が得られない場合
- ②別途定める必須事項（参考資料1）に欠損があり、回答した保健所もしくは保健所支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選択基準①に該当する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

収集する情報は、感染症発生動向調査（NESID）に入力された情報及び共同研究を実施する国立成育医療研究センターで作成された臨床情報記録用紙を用いて保健所支所から収集する情報とする。

これらの情報を用いて、前述の選択基準①の対象者については国立成育医療研究センターに調査情報を提供し、同セン

ターにおいて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する。

選択基準②の対象者については、川崎市健康安全研究所において上述の検討を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、令和元年12月2日より、平成30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「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（研究代表者 五十嵐隆）」の一環として実施する予定であったため、川崎市健康安全研究所の倫理審査委員会に附議し、既に令和2年2月4日に承認されている。

C. 研究結果

選択基準①の対象者については、国立感染症研究所の倫理審査の承認通知後に【選択基準】①について都内保健所に調査票を発送予定であったが、新型コロナウイルス感染症流行の影響により、実質的には実施が困難となった。そこで、対象を選択基準②に絞り、川崎市保健所に届け出られ NESID に入力された情報及び川崎市で実施した法に基づく積極的疫学調査及び行政検査結果を用いてデータを収集することとした。

収集する情報は、国立成育医療研究センターで作成された臨床情報記録用紙の項目を絞り、目的に合わせて再度検討する。また、研究対象者の変更により対象者数が少なくなることから、結果は主に記述疫学としてまとめることとした。

対象期間である2017年1月1日以降2018年12月31日の期間に、川崎市内の医療機関から届出があり、「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）」に基づきEHEC感染症としてNESIDに登録されたのは80件であった。対象者数が少ないため、2022年3月31日に再度打ち合わせを行い、次年度は対象期間を2年から6年に延長して2022年12月31日までとして実施できるように、倫理審査委員会に延長を申請する予定とした。

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

D. 考察

結果に記載の通り、次年度は調査項目の見直しを行い、データの収集及びクリーニング、解析を実施する予定としている。これにより、基本データとなる排菌期間や抗菌剤投与による排菌期間への影響等を検討できると考えている。

新型コロナウイルス感染症流行の影響を受けて、保健所等で収集するデータが不十分である可能性もあり、これらの課題については代表者を協議を行いながら、検討する予定である。

E. 結論

具体的な研究計画の策定と、実施のための準備及び計画変更に伴う内容の修正を行った。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

令和3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
「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究
(20HA1009)
分担研究報告書

分担研究課題：長期排菌に関連した微生物学的特性を明らかにするための菌株解析

研究分担者 伊豫田 淳（国立感染症研究所 細菌第一部）

研究協力者 李 謙一（国立感染症研究所 細菌第一部）

全国の地方衛生研究所および保健所の細菌検査担当者

研究要旨

同一患者から長期間排菌される同一血清型の腸管出血性大腸菌（EHEC）について、その細菌学的特性を明らかにするため、疫学情報からこのような EHEC 株をいくつか抽出して全ゲノム配列解析を実施し、同一患者から分離される菌株間の相同性を解析した。その結果、一塩基置換（SNP）が検出されたゲノム上の位置は全部で 63 か所で、このうち 6 か所の SNP は大腸菌のストレス耐性をコントロールする *rpoS* 遺伝子上に存在していた。保有する病原性遺伝子の解析から、プラスミドや染色体上の病原性遺伝子群の脱落、志賀毒素遺伝子（*stx*）を運ぶファージ DNA の入れ替わりなどが観察されたことから、長期間の排菌事例においては PCR 等による病原性遺伝子の有無についても詳細に解析することが重要であると考えられた。

EHEC の陰性確認を実施している全国の地方衛生研究所または保健所の担当者へのアンケート調査を実施し、陰性確認手法について情報収集を行った。その結果、施設毎に様々な陰性確認法を実施していることが判明したが、多くの施設では PCR による *stx* の検出によって EHEC の陰性確認を実施していた。各施設で実施されている陰性化確認手法について標準化を目指した取り組みが必要であることが明らかとなった。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC）は、国内では毎年 3,000 名以上の感染者が報告される公衆衛生上重要な下痢原性細菌である。これまでの研究から、同一の EHEC 感染患者から、長期間かつ複数回にわたって同一血清型の EHEC が分離される事例が存在することが判明している。そこで本研究

では、同一患者から長期間排菌される同一血清型の EHEC 株について着目し、全ゲノム配列を用いた一塩基置換（SNP）解析を実施することで、長期間排菌される EHEC の細菌学的特徴について解明することを目的とした。加えて、EHEC の陰性確認を実施している全国の地方衛生研究所または保健所の細菌検査担当者へのアンケート調査を実施し、陰性確認手法の詳

細、特に PCR 等の遺伝子検査の実施段階について把握すると共に、陰性確認手法の標準化(プロトコール化)を目指すことを目的とした。

B. 研究方法

1. 長期排菌分離菌株のゲノム解析

同一の患者から複数回 EHEC が分離された 35 事例 97 株 (表) について、ゲノム DNA 抽出を行い、HiSeqX (illumina) によってペアエンドシーケンシング (150-mer×2) を行った。得られたショートリードは、BactSNP および snippy などを用いた解析パイプラインにて SNP を抽出し、株間の SNP 距離を算出した。また、SPAdes によるアセンブリを行い、保有遺伝子の検出を行った。

2. 陰性確認手法に関するアンケート調査

EHEC の検査を実施している全国の地方衛生研究所または保健所のうち、79 施設に対して、陰性確認の方法について電子メールによるアンケート調査を実施した。各施設への主な質問事項は以下の 4 つとした。

- 1) EHEC 分離途中段階での PCR 等遺伝子検査法による陰性確認法の是非について
- 2) 分離途中の段階で PCR を取り入れると仮定した場合に、患者便、増菌培養液、または選択分離培地上のコロニー使用のいずれが望ましいかについて
- 3) PCR に使用する鋳型 DNA 抽出法について
- 4) PCR の種類 (コンベンショナルまたはリアルタイム) またはその他の手法 (Loop-Mediated Isothermal Amplification: LAMP 法など) の使用状況について

C. 研究結果

1. 長期排菌分離菌株のゲノム解析

解析を行った 35 事例 97 株では、最長で 360 日同一 EHEC の排菌が続いていた。本事例 (表の P26 の事例) を除くと、最長の排菌期間は 85 日であった。菌株間の SNP 数は大部分で 10 か所以内であり、各事例から分離された同一血清型の株は同一クローンであると考えられた。

SNP が検出されたゲノム上の位置は全体で 63 か所存在し、6 か所が *rpoS* 遺伝子上に存在していた。この 6 か所中 5 か所はナンセンス変異によって *rpoS* 遺伝子欠損型と考えられた。*rpoS* 以外で SNP が集中した領域は認められなかった。

保有する病原性遺伝子の解析では、染色体上のプロフェージ領域に存在する志賀毒素遺伝子 (*stx*)、染色体上の病原性遺伝子領域の一つに存在するインチミン遺伝子 (*eae*) およびプラスミド上に存在するヘモリシン遺伝子 (*ehxA*) の有無を検出した。この結果、2 事例および 6 事例で、それぞれ *eae* または *ehxA* の脱落が認められた。表の P21 では *stx2* サブタイプの多型 (*stx2a* から *stx2c* タイプへのスイッチ) が認められた。

2. 陰性確認手法に関するアンケート調査

依頼を行った 79 施設のうち 57 施設からアンケート調査への回答が得られた (回収率 72.2%)。回答のあった 57 施設中 55 の施設で PCR または LAMP 法による遺伝子検査で *stx* の有無について確認を実施していることが判明した。EHEC の分離途中段階での陰性確認について、増菌培養液からアルカリボイル法で抽出した

鋳型 DNA を用いて PCR または LAMP を実施し、この結果が陰性の場合に確認終了としているのが 4 施設（PCR による陰性確認が 3 施設、LAMP による確認が 1 施設）あった。増菌培養を用いた PCR に加え、選択分離培地上に出現したコロニーを掻き集めて抽出した鋳型 DNA を用いる（コロニスweep）PCR 法を併用することで陰性確認が実施可能と回答したのが計 35 施設存在し、前出の 4 施設と合わせて回答のあった施設の 66.1%を占めたが、選択分離培地上に出現した典型的なコロニーの確認および（または）生化学的性状の確認、スweep PCR による確認法を必須としている施設がほとんどであることが判明した。加えて、分離途中段階での PCR 法のみによる陰性確認をすべきでないという回答があったのが 4 施設あり、その理由としては、分離途中段階での PCR のみによる陰性確認には科学的データの蓄積が必要である、増菌液を用いた PCR で陰性の場合でも EHEC が分離される場合がある、などであった。

PCR に使用する DNA 抽出法についてはほとんどすべての施設でアルカリポイル法が適切であるという回答があった。

PCR の種類に関してはリアルタイム PCR 法と回答したのが 13 施設、エンドポイント（コンベンショナル）PCR 法と回答したのが 18 施設、どちらでもよい（選択可能としてもらいたい）と回答したのが 7 施設、LAMP 法を選択肢に入れてもらいたいと回答したのが 2 施設あった。その他、国内で分離頻度の高い 3 つの O 群（O157, O26, O111）については、選択分離培地が各種開発されており、迅速な分

離同定に有効であることから、PCR 法に加えてこのような選択分離培地の活用も併用する必要があるとの意見もあった。

D. 考察

長期排菌分離菌株のゲノム解析では、供試菌株では、長期排菌においても特徴的な変化は見られなかった。ただし、RpoS が機能欠損となるような SNP が集中して蓄積する傾向があり、環境ストレスへの抵抗性などの表現型の変化が起こっている可能性がある。

保有遺伝子は、*ehxA* で高頻度に脱落することが示された。*ehxA* はプラスミド上に存在するため、プラスミドの脱落によるものと考えられる。一方、*eae* が存在する locus of enterocyte effacement 領域は可動性因子とはされていないが、脱落する可能性が示唆された。*stx* については、プロフェージ領域が脱落することが知られているが、本解析では分離日が遅い方の株で以前の株からは検出されない *stx2c* が検出された。これは、保菌時に *stx2c* を獲得したか、*stx2a* 単独保有および *stx2a*、*2c* 同時保有株を同時に保菌していたが前者のみ検出されたか、が考えられるが、本事例では特定はされなかった。PCR 等の核酸検出法で保菌の確認をする場合には、*stx* 型が変化する可能性および染色体上の遺伝子も脱落する可能性を考慮する必要があることが明らかとなった。

EHEC の陰性確認を実施している地方衛生研究所または保健所の細菌検査担当者に向けたアンケート調査から、ほとんどの施設において、PCR による *stx* の検出によって EHEC の陰性確認を実施してい

ることが明らかとなった。従って、PCR をどの段階で実施するか議論が必要であるが、施設によって多様な検査法を実施していることが判明した。一方、陰性確認のために各検査施設に搬入される便検体の性状（固形、泥状、血性便、粘液性）・形態（排出便、直腸便、便スワブ）や採取後の日数等も多様なものがあるため、一様に陰性確認法についてプロトコール化することは非常に困難である、との意見もあったが、現在のところ、EHEC の分離確認の方法として、PCR 法による陰性確認とは記載がないことから、可能な限り具体的な基準となる資料をまとめて欲しいとの要望も多数あったことから、今後陰性確認の標準化に向けた取り組みを加速していく必要があると考えられた。

E. 結論

1) 同一患者由来株の解析から、長期保有株の一部では大腸菌のストレス耐性をコントロールする遺伝子 *rpoS* に変異が入ることが明らかとなった。遺伝子の脱落・獲得の可能性があるため、PCR で病原性遺伝子を検出する際には注意が必要なことが明らかとなった。

2) EHEC 陰性確認法

アンケート調査の集計から、PCR による結果はあくまで陰性確認に限定し、陽性の場合には EHEC の分離同定を実施する必要がある。増菌培養後のみならず、選択分離培地上でのコロニースイーブ PCR 法の併用を条件とした PCR による陰性確認法について改訂案をまとめる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 誌上発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表. 同一患者から分離された EHEC のゲノム解析結果

患者ID	Phylogenetic group	血清型	株数	分離日の間隔	SNP数	病原性因子の変化
P01	B1	O146:H21	2	85	4	
P02	B1	O26:H11	3	23 - 81	0 - 1	<i>ehxA</i> (-)
P03	B1	O26:H11	2	43	31	
P04	E	O157:H7	2	17	0	<i>ehxA</i> (-)
P05	B1	O26:H11	2	35	3	
P06	B1	O26:H11	2	43	2	
P07	C	OSB9:H11	2	35	1	
P08	B1	O26:H11	2	39	1	
P09	B1	O26:H11	2	20	3	<i>ehxA</i> (-)
P10	E	O145:H28	2	13	0	
P11	E	O145:H28	2	9	0	
P12	E	O145:H28	2	7	1	
P13	E	O145:H28	2	11	0	<i>ehxA</i> (-)
P14	E	O145:H28	2	49	0	
P15	E	O145:H28	2	17	1	
P16	E	O145:H28	2	13	2	
P17	B1	O26:H11	2	13	0	
P18	B1	O26:H11	2	11	0	
P20	E	O157:H7	4	2 - 14	0	<i>ehxA</i> (-)
P21	E	O157:H7	5	0 - 8	0 - 2	<i>stx2a</i> → <i>stx2a</i> , <i>2c</i>
P22	B1	O111:H8	4	0 - 13	1 - 2	
P23	B1	O146:H21	7	3 - 32	0 - 1	
P24	E	O157:H7	3	2 - 9	1 - 2	<i>eae</i> (-)
P25	E	O157:H7	3	2 - 6	0	
P26	A	O80:H2	12	0 - 360	1 - 16	<i>eae</i> , <i>ehxA</i> (-)
P27	E	O157:H7	2	6	0	
P29	B1	O111:H8	2	3	0	
P30	E	O157:H7	2	22	1	
P31	E	O157:H7	2	7	0	
P32	E	O145:H28	2	4	1	
P33	B1	O174:H21	3	11 - 69	0 - 1	
P34	B1	O91:H14	2	83	0	
P35	B1	O26:H11	2	12	0	
P36	E	O157:H7	3	0 - 15	0 - 2	
P37	B1	O111:H8	2	28	1	

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Myojin S, Pak K, Sako M, Kobayashi T, Takahashi T, Sunagawa T, Tsuboi N, Ishikura K, Kubota M, Kubota M, Igarashi T, Morioka I, Miyairi I.	Interventions for Shiga toxin-producing Escherichia coli gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study.	PLoS One	Feb 4;17(2)	doi: 10.1371/journal.pone.0263349.	2022

学会発表

発表者名	発表演題名	学会名	開催場所	開催年月日
明神翔太	腸管出血性大腸菌感染症に関する最近の話題と臨床研究	第53回日本小児感染症学会総会・学術集会	東京	2021. 10. 10

令和 4 年 5 月 31 日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 理事長室・理事長
- (氏名・フリガナ) 五十嵐 隆・イガラシ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 5 月 31 日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児内科系専門診療部 感染症科 医師
 (氏名・フリガナ) 宮入 烈・ミヤイリ イサオ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 5 月 31 日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) データサイエンス部門・部門長
 (氏名・フリガナ) 小林 徹・コバヤシ トオル
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 5 月 31 日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児内科系専門診療部 感染症科 専門修練医
 (氏名・フリガナ) 明神 翔太・ミヨウジン ショウタ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 細菌第一部・第一室長

(氏名・フリガナ) 伊豫田 淳・イヨダ スナオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
—(国立保健医療科学院長) —

機関名 川崎市健康安全研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 岡部 信彦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究
(20HA1009)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 川崎市健康安全研究所 所長
(氏名・フリガナ) 岡部 信彦 (オカベ ノブヒコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	川崎市健康安全研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 非該当のため)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 「感染症の病原体を保有していないことの確認方法について」の改定に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 実地疫学研究センター・センター長
(氏名・フリガナ) 砂川 富正 (スナガワ トミマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。