

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 4 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 五十嵐 隆

令和 5 年 5 月

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. 腸管出血性大腸菌感染症の発生状況 ----- 6
砂川 富正
2. 排菌期間に関する論文のシステマチックレビュー----- 9
宮入烈、小林徹、明神翔太
3. 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 ----- 19
岡部 信彦
4. 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 ----- 25
伊豫田 淳

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 29

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4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。本研究ではこれらの問題を解消するために国内の疫学調査、国内外のエビデンスの再検証、排菌期間に関する実地疫学調査、菌株の解析を行った。その結果、腸管出血性大腸菌の陰性化確認方法に関わるエビデンスを検証し、病原体検出マニュアルの改訂を行った。令和4年度はこのマニュアルが公開されたことに加え、新たに川崎市におけるEHEC病原体保有者の排菌期間に関する後方視的検討を行い、抗菌薬不使用の患者の排菌期間は抗菌薬使用患者と比較してやや長い傾向があること、一方で無症状病原体保有者において抗菌薬は排菌期間に大きく影響を与えないことが示唆された。以上の研究結果を総括すると、長期排菌者について、小児、有症状者が多いこと、分離菌は低病原性の血清型が多く、遺伝子学的変化は乏しいことが判明した。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」の通知の改訂に際しては、対象者のリスクを踏まえた内容が妥当と考えられる。

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）

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）」（以下、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。本研究班では、令和3年度までに EHEC の排菌期間に関する国内外の先行研究調査、国内外の保菌者に対する公衆衛生上の対応に関する調査、病原体陰性確認方法の適正化とマニュアル整備、を行ってきた。令和4年度は、全国における EHEC 感染症の発生状況調査、排菌期間に関するシステマティックレビュー、長期排菌者を対象とした微生物学的検討、EHEC 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を行った。

B. 研究方法

本研究班における令和4年度の研究は以下の4つの調査研究で構成される。

- ① EHEC 感染症の発生状況
- ② EHEC の排菌期間に関するシステマティックレビュー
- ③ EHEC 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
- ④ 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

C. 結果

① EHEC 感染症の発生状況 (2022年)

感染症発生動向調査による EHEC 感染症の2022年届出暫定集計より、発生動向についてまとめた。EHEC 感染症の届出は3,376件、うち有症状者は2,259件(67%)であった。HUS 発症症例は58件報告されていた。EHEC の地方衛生研究所における検出例報告は1,683例で、全検出数における上位のO血清群の割合は、O157が57.6%、O26が15.2%であった。2022年は例年に比べ報告数は少なかったが、新型コロナウイルス感染症の流行以降、ほぼ例年の報告数に近づきつつある。新型コロナウイルス感染症の発生状況による 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。

② EHEC の排菌期間に関するシステマティックレビュー

EHEC 保菌者の排菌期間の定義、排菌期間の長さについて調査した論文を精査し、有症状者と無症状病原体保有者、年齢、治療介入、

菌の微生物学的な違いによる排菌期間の違いを検討する目的で2596件の一次スクリーニング、318件の2次スクリーニングを完了した。解析対象となる文献30件から、合計1511人の排菌期間に関する情報を抽出した。排菌期間は中央値20-30日前後と報告している文献が殆どであったが、数ヶ月に渡る排菌事例の報告があり、最長の排菌期間は3ヶ月男児の341日間であった。各文献からは、成人より小児において、無症状者より有症状者において排菌期間が長くなる傾向があるとの記載が散見された。

③ EHEC 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

2017年1月1日から2022年12月31日に、川崎市において「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 感染症として届出のあった229件を対象とし、感染症発生動向調査(NESID)の情報及び保健所の疫学調査結果から情報を収集した。排菌期間の定義は、患者(有症者)の排菌開始日を①発症日、②初回陽性検体採取日の二つの場合を設定し、無症状病原体保有者の排菌開始日は初回陽性検体採取日とした。患者の排菌終了日は、2回連続検便で陰性となった1回目の検体採取日とし、無症状病原体保有者の排菌終了日は1回検便で陰性となった検体採取日とした。排菌期間は排菌開始日と排菌終了日の差の日数とした。対象者229件中、患者は172件、無症状病原体保有者は57件であった。男性の割合は各40.7%、22.8%であり、年齢分布や有症状の割合は概ね全国と同様であった。発症から初回検体採取日までの日数の中央値(範囲)は3日(-3日~38日)で受診までのタイミングを反映していた。抗菌薬不使用の患者の排菌期間は、定義①では14.5日(5~113日)、②では11日(4~108日)と、抗菌薬使用の患者①13日(7~59日)、②11日(6~56日)に比べてやや長く排菌し、かつ長期排菌者も多かった。無症状病原体保有者の排菌期間は、抗菌薬使用者は16.5日(10~23日)、不使用者は13日(6~23日)と抗菌薬不使用の方が短く、抗菌薬は排菌期間に大きく影響しないことが示唆されたが、検体採取のタイミングも関与していると思われた。いずれもその後に病状が悪化した事例はなく、無症状で長期間排菌する場合には、陰性化を目的に抗菌薬を使用する選択も可能と考えられた。経過中に複数回検査を実施した事例のうち抗菌薬不使用であった23件では、最終陽性検体採取日まで、患者では①13日(5~44日)、②8日(4~36日)、無症状病原体保有者では7日(4~10日)であり、総合的に考えると自然経過での排菌期間は患者では

概ね2週間弱、無症状病原体保有者では概ね1週間程度であると推察された。

家庭内では、患者からは接触者の7.3%、無症状病原体保有者からは1.5%に感染させ得ることから、特に患者との接触には注意が必要であると考えられた。

なお、先行して行った全国のEHEC患者に対する治療介入とHUS発症の関係の検討では、抗菌薬投与はHUS発症リスクを低下させる可能性があり（Myojin S, *PLoS One*. 2022;17:e0263349）、長期排菌者への除菌について検討する妥当性があると考えられた。

④ 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

1) メタゲノム解析の結果、EHEC陽性または陰性サンプル間で菌叢が異なっていたものの、有意な差は認められなかった。継続して知見を集積することで、両サンプル間の違いをより詳細に明らかにすることができると考えられる。

2) EHEC陰性確認法の基本方針の策定

検査時間短縮のためにPCR法またはLAMP法による陰性確認法を実施可能とし、①PCRの結果は培養後の陰性確認に限定する（PCR陽性の場合には分離確認が必要）、②O157, O26, O111等選択分離培地が有効なO群については培養法のみによる確認も可能とする、③リアルタイムPCR/コンベンショナルPCR/LAMP各法の選択、DNA調製法は各施設での選択とした基本的な方針を策定し、EHEC感染症検査・診断マニュアル（感染研HPからダウンロード可能）に記述した。

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。通知では、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、陰性化したと判定して良いとしている。

我々が令和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

表

リスク分類	例	患者対応	無症候性病原体保有者対応
高リスク	・5歳未満の小児	・24時間以上の間隔を置	・1回

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、同じく令和3年度に実施し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。この研究結果を元に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」が令和4年度に改訂された。

「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（以下、通知）」のEHECに関する内容においては、対象者のEHEC感染症としての重症化リスクおよび周囲への伝播リスクを考慮せずに一律同様の対応としている。

当研究班での研究結果から、通知の改訂に際しては対象者のリスクによる層別化を行うことを提案したい（表）。本研究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で、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で、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。今後予定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と思われる。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となる。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。

	<ul style="list-style-type: none"> ・自己排泄行動が取れない者 ・飲食物の製造、販売、調整又は取り扱いの際に飲食物に直接接触する業務に携わる者 ・医療従事者 	いた連続2回 <ul style="list-style-type: none"> ・抗菌薬使用例は服薬中と服薬中止後48時間以上経過した時点の連続2回 	
低リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・上記のいずれにも該当しない 	※低リスク患者は症状消失後、社会的隔離は必須ではない	※低リスク者の社会的隔離は必須ではない

E. 結論

「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」の通知改訂に際しては、EHEC 保菌者のリスクを踏まえた改訂が妥当と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表：

- (1) **Myojin S**, Michihata N, Shoji K, Takanashi JI, Matsui H, Fushimi K, **Miyairi I**, Yasunaga H. Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan. *J Infect Chemother.* 2023 Jun;29(6):610-614. doi: 10.1016/j.jiac.2023.02.016.
- (2) **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.

- (3) Nishida R, Nakamura K, Taniguchi I, Murase K, Ooka T, Ogura Y, Gotoh Y, Itoh T, Toyoda A, Mainil JG, Piérard D, Seto K, Harada T, Isobe J, Kimata K, Etoh Y, Hamasaki M, Narimatsu H, Yatsuyanagi J, Kameyama M, Matsumoto Y, Nagai Y, Kawase J, Yokoyama E, Ishikawa K, Shiimoto T, Lee K, Kang D, Akashi K, Ohnishi M, **Iyoda S**, Hayashi T. The global population structure and evolutionary history of the acquisition of major virulence factor-encoding genetic elements in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O121:H19. *Microb Genom.* 2021 Dec;7(12):000716.
- (4) Sato R, Yahata Y, Taira H, Saito T, Ishii T, Yamazaki S, Yamamoto K, Kikuchi R, Izumiya H, **Iyoda S**, Ohnishi M, Takahashi Y. Multijurisdictional

Outbreak of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 Caused by Consumption of Ready-to-Eat Grilled Skewered Meat in Niigata, Japan. Foodborne Pathog Dis. 2022 Jun;19(6):400-407.

マニュアル

- (1) 原田哲也,井口純,勢戸和子,伊豫田淳, 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 検査・診断マニュアル 2022 年 10 月改訂, <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/EHEC20221006.pdf>

2.学会発表：

- (1) 明神翔太, 三崎貴子, 岡部信彦, 宮入烈. 腸管出血性大腸菌保菌者への公衆衛生上の対応に関する実態調査. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2022 年 6 月 16 日~18 日.
- (2) Shota Myojin, Nobuaki Michihata, Kensuke Shoji, Jun-ichi Takanashi, Hiroki Matsui, Kiyohide Fushimi, Isao Miyairi, Hideo Yasunaga. Clinical characteristics and prognosis of patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome and encephalopathy: A nationwide observational study in Japan. ID Week 2022. October 2022. (Washington D.C., United States of America).
- (3) Shota Myojin, Maiko Suto, Kenji Takehara, Tohru Kobayashi, Takashi Igarashi, Isao Miyairi. Survey of public health policies for Shiga-toxin

producing *Escherichia coli* carriers in eleven countries. The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases (第 54 回日本小児科学会総会・学術集会内 English Session として). 2022 年 11 月 5 日~6 日.

- (4) Shota Myojin, Takako Misaki, Nobuhiko Okabe, Isao Miyairi. Duration of fecal shedding among patients and asymptomatic carriers of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Kawasaki city, Japan: a descriptive study. 22nd Annual St. Jude's/PIDS Pediatric Infectious Diseases Research Conference. (Memphis, TN, The United States of America). March 2023.

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

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

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

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

土橋 西紀 国立感染症研究所 実地疫学研究センター第二室長

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 2022 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 3,376 件、うち有症状者は 2,259 件 (67%) であった。HUS 発症症例は 58 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 1,683 例で、全検出数における上位の O 血清群の割合は、O157 が 57.6%、O26 が 15.2% であった。2022 年は例年に比べ報告数は少ないが、COVID-19 発生以降、ほぼ例年の報告数に近づきつつある。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 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*:EHEC) 感染症は重症例においては毒素 (Vero toxin:VT) により溶血性尿毒症症候群 (HUS) や脳症等を発症し、死亡や長期の後遺症を呈することもあるため、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 2022 年の感染症発生動向調査における EHEC 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食中毒統計資料に報告された EHEC 食中毒について記述し、日本の EHEC 感染症の動向を把握する。

B,C. 研究方法・結果

2022 年に感染症法に基づき届け出られた腸管出血性大腸菌感染症について、感染症発生動向調査システムに登録された症例の暫定集計を行った。なお、集計内容は病原微生物検出情報 2023 年 5 月号 EHEC 特集に準ずる。

2022 年の届出は 3,376 件、うち有症状者は 2,259 件 (67%) 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増加するが毎

年夏に届出が多く、その傾向は 2022 年も同様であった。

都道府県別届出数(無症状を含む)は東京都、福岡県、神奈川県、大阪府、北海道、愛知県、千葉県、埼玉県、群馬県の上位 9 都道府県で全体の 52.6%を占めた。人口 10 万対届出数では岩手県(6.2)が最も多く、宮崎県(6.2)、群馬県(5.9)がそれに次いだ。HUS を合併した症例は 58 例(有症者の 2.6%)で、そのうち 31 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 24 例で、毒素型は不明 6 例を除く 24 例が VT2 陽性株(VT2 単独または VT1&VT2)、1 例が VT1 単独陽性株であった。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 5.2%、次いで 0~4 歳で 5.0%であった。

病原体検出情報へ地衛研から報告された 2021 年の EHEC の検出数は 1,583 であった。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。全検出数における上位の O 血清群の割合は、O157 が 57.6%、O26 が 15.2%、O103 が 5.4%であった。毒素型で見ると、2022 年は例年同様 O157 では VT1&VT2 が最も多く、O157 の 70%を占め、VT2 単独は 25%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 89.6%および 97.7%を占めた。EHEC が検出された 1069 例の主な症状は下痢 81.4%、腹痛 76.7%、血便 54.3%、発熱 24.1%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 2022 年の EHEC 食中毒は 8 事例、患者数 78 名(菌陰性例を含む)で死亡は 1 例であった(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、2021 年は 9 事例 42 名。いずれも死亡報告なし)。

D. 考察

2022 年の EHEC 感染症報告数は、2021 年、2020 年と同様に 2019 年以前と比較すると少なかったが、定点把握対象の呼吸器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。通常、報告数が増加する夏期の発生状況は例年よりは少ないが、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、報告数の変化は小さい。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、食品による広がりを含めると考えられる。しかし、現在の感染症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や一見集団発生かどうか分からない広域事例かどうかを確定することは困難である。今後の疫学調査等による知見の集積や、遺伝子レベルを含めた更なる研究の進展により、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。一方、2020 年、2021 年に続き 2022 年は報告数が増加傾向にある。

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である。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 2021 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。

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。引き続き注意喚起が必要であり、厚生労働省は、例としてバーベキューで食中毒にかからないために、焼くまでは肉は低温に保つこと、肉はしっかり焼くこと、トングや箸は使い分けること、等について広報している。

地衛研から病原体検出情報へ報告された EHEC 検出数については、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、次いで O26、O103、O111、O121、O91 などの報告がある。毒素型については、EH

EC感染症としての特性上 VT2 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 では有症状者のみならず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。

2022 年の腸管出血性大腸菌 (VT 産生) 食中毒事件数は 8 件で、患者数は 78 例 (2021 年は 42 例) で死亡 1 例が含まれていた。患者数としては引き続き 2019 年以前より大幅に少ないが、2021 年より多かった。食中毒統計上の患者数の減少傾向は、感染症発生動向調査の患者報告数の減少傾向と比較して大きい。食中毒によるものと断定された死亡例が報告されていることなど、腸管出血性大腸菌感染症の食品衛生上の重要性は変わっていない (なお、事例数に対する平均症例数が、2022 年には大きく増加した)。

E. まとめ

2022 年の EHEC 感染症の感染症発生動向調査への届出は 3,376 件、うち有症状者は 2,259 件 (67%) であった。HUS 発症症例は 58 件報告されていた。食中毒統計と同様に、2022 年は例年に比べ報告数は比較的少なかったが、これらには COVID-19 の発生状況による影響も考えられる。食中毒を含む EHEC の発生動向については、今後の社会活動の活発化の影響も含め、引き続き注視と対応が必要である。

令和4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

EHEC 保菌者の排菌期間の定義、排菌期間の長さについて調査した論文を精査し、有症状者と無症状病原体保有者、年齢、治療介入、菌の微生物学的な違いによる排菌期間の違いを検討する目的で 2596 件の一次スクリーニング、318 件の 2 次スクリーニングを完了した。解析対象となる文献 30 件から、合計 1511 人の排菌期間に関する情報を抽出した。排菌期間は中央値 20-30 日前後と報告している文献が殆どであったが、数ヶ月に渡る排菌事例の報告があり、最長の排菌期間は 3 ヶ月男児の 341 日間であった。各文献からは、成人より小児において、無症状者より有症状者において排菌期間が長くなる傾向があるとの記載が散見された。

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。

B. 研究方法

EHEC 保菌者の排菌期間の定義、排菌期間が①有症状者と無症状病原体保有者で異なるか、②年齢により異なるか、③治療介入により短縮するか、④菌の微生物学的な違いにより異なるか、などのリサーチクエスチョンに関して、既存のエビデンスをまとめるためにシステマティックレビューを行った。検索データベースは Medline、Cochrane Library、EMBASE を用いた。検索は 2021 年 3 月に行われた。表 1 の通りの選択基準・除外基準を設定し、一次スクリーニングを行った。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対象とした。二次スクリーニングの際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解析対象として抽出した。一次スクリーニング、二次スクリーニング、解析の段階はいずれも全ての文献に対して 2 名以上の独立した研究者が判定を行い、意見の相違があった場合は研究者間で協議した上で最終判定とした。全ての行程を PRISMA 2020 Statement に準じて実施した。

表 1. 選択基準と除外基準

	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	

C. 研究結果

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、除外基準に該当した 318 件の文献を二次スクリーニング対象として抽出した。解析対象となる文献 30 件から、合計 1511 人の排菌期間に関する情報を抽出した(表 2)。排菌期間は中央値 20-30 日前後と報告している文献が殆どであったが、数ヶ月に渡る排菌事例の報告があり、最長の排菌期間は 3 ヶ月男児の 341 日間であった。各文献からは、成人より小児において、無症状者より有症状者において排菌期間が長くなる傾向があるとの記載が散見された。

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行った。報告され

ている排菌期間中央値 20-30 日は、令和 3 年度までに実施した日本語文献の先行研究調査の結果とも矛盾はしなかった。成人より小児において、無症状者より有症状者において排菌期間が長くなる傾向に関しても、日本語文献の先行研究調査の結果及び、令和 4 年度に実施した川崎市における EHEC の排菌期間に関する後方視的検討でも同様の結果が得られている。

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行った。排菌期間は概ね 2-3 週間程度の報告が多く、成人より小児において、無症状者より有症状者において排菌期間が長くなる傾向があるようであった。

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

参考文献

1. Pai CH, Gordon R, Sims HV, Bryan LE. Sporadic cases of hemorrhagic colitis associated with *Escherichia coli* O157:H7. Clinical, epidemiologic, and bacteriologic features. *Ann Intern Med.* 1984 Dec;101(6):738-42. doi: 10.7326/0003-4819-101-6-738.
2. Proulx F, Turgeon JP, Delage G, Lafleur L, Chicoine L. Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. *J Pediatr.* 1992 Aug;121(2):299-303. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81209-0.
3. Orr P, Lorencz B, Brown R, Kielly R, Tan B, Holton D, Clugstone H, Lugtig L, Pim C, MacDonald S, et al. An outbreak of diarrhea due to verotoxin-producing *Escherichia coli* in the Canadian Northwest Territories. *Scand J Infect Dis.* 1994;26(6):675-84. doi: 10.3109/00365549409008635.
4. Karch H, Rüssmann H, Schmidt H, Schwarzkopf A, Heesemann J. Long-term shedding and clonal turnover of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 in diarrheal diseases. *J Clin Microbiol.* 1995 Jun;33(6):1602-5. doi: 10.1128/jcm.33.6.1602-1605.1995.
5. Shah S, Hoffman R, Shillam P, Wilson B. Prolonged fecal shedding of *Escherichia coli* O157:H7 during an outbreak at a day care center. *Clin Infect Dis.* 1996 Oct;23(4):835-6. doi: 10.1093/clinids/23.4.835.
6. L. D. Williams, P. S. Hamilton, B. W. Wilson and M. D. Estock. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 involving long term shedding and person-to-person transmission in a child care center. 1997;59(9):9-14.
7. Hiruta N, Murase T, Okamura N. An outbreak of diarrhoea due to multiple antimicrobial-resistant Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26:H11 in a

- nursery. *Epidemiol Infect.* 2001 Oct;127(2):221–7. doi: 10.1017/s0950268801006069. Erratum in: *Epidemiol Infect* 2002 Apr;128(2):355.
8. O’Donnell JM, Thornton L, McNamara EB, Prendergast T, Igoe D, Cosgrove C. Outbreak of Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in a child day care facility. *Commun Dis Public Health.* 2002 Mar;5(1):54–8.
 9. Kuusi M, Eklund M, Siitonen A, Virkki M, Häkkinen P, Mäkelä R. Prolonged shedding of shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Mar;26(3):279. doi: 10.1097/01.inf.0000256733.22690.4d.
 10. Miliwebsky E, Deza N, Chinen I, Martinez Espinosa E, Gomez D, Pedroni E, Caprile L, Bashckier A, Manfredi E, Leotta G, Rivas M. Prolonged fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among children attending day-care centers in Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2007 Apr–Jun;39(2):90–2.
 11. Ichinohe S, Ichinohe N, Sakuma F. Antimicrobial therapy and shedding time of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(11–12):1002–3. doi: 10.1080/00365540802337059.
 12. Wahl E, Vold L, Lindstedt BA, Bruheim T, Afset JE. Investigation of an *Escherichia coli* O145 outbreak in a child day-care centre—extensive sampling and characterization of *eae*- and *stx1*-positive *E. coli* yields epidemiological and socioeconomic insight. *BMC Infect Dis.* 2011 Sep 8;11:238. doi: 10.1186/1471-2334-11-238.
 13. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, Fellermann K, Derad I, Wellhöner P, Büning J, Tiemer B, Katalinic A, Rupp J, Lehnert H, Solbach W, Knobloch JK. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA.* 2012 Mar 14;307(10):1046–52. doi: 10.1001/jama.2012.264.
 14. Tourdjman M, Hostetler T, Reuer J, Ciaffoni C, Cieslak P, Lewis P, Leman R. Duration of Shedding and Secondary Household Transmission of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O26 During an Outbreak in a Childcare Center, Oregon, October–December 2010. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2012 Dec;1(4):329–32. doi: 10.1093/jpids/pis063. Epub 2012 Jun 29.
 15. Brown JA, Hite DS, Gillim-Ross LA, Maguire HF, Bennett JK, Patterson JJ, Comstock NA, Watkins AK, Ghosh TS, Vogt RL. Outbreak of shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotype O26: H11 infection at a child care center in Colorado. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Apr;31(4):379–83. doi: 10.1097/INF.0b013e3182457122.
 16. Dabke G, Le Menach A, Black A, Gamblin J, Palmer M, Boxall N, Booth L. Duration of shedding of Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* in children and risk of transmission in childcare facilities in England. *Epidemiol Infect.* 2014 Feb;142(2):327–34. doi: 10.1017/S095026881300109X. Epub 2013

- May 15.
17. Sin MA, Takla A, Flieger A, Prager R, Fruth A, Tietze E, Fink E, Korte J, Schink S, Höhle M, Eckmanns T. Carrier prevalence, secondary household transmission, and long-term shedding in 2 districts during the *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany, 2011. *J Infect Dis.* 2013 Feb 1;207(3):432–8. doi: 10.1093/infdis/jis702. Epub 2012 Nov 21.
 18. Vonberg RP, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, Belmar Campos C, Claussen K, Christner M, Cramer JP, Haller H, Hornef M, Fickenscher H, Fraedrich K, Knobloch JK, Kühbacher T, Manns MP, Nitschke M, Peters G, Pulz M, Rohde H, Roseland RT, Sayk F, Schaumburg F, Schöcklmann HO, Schubert S, Solbach W, Karch H, Suerbaum S. Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 in patients infected during the 2011 outbreak in Germany: a multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2013 Apr;56(8):1132–40. doi: 10.1093/cid/cis1218. Epub 2013 Jan 8.
 19. Gallagher L, Soyemi K, Conover C, Austin C, Saathoff-Huber L, Nelson S, Chudoba M, Vernon M. Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 in a child care center in Cook County, Illinois, with prolonged shedding and household transmission. *Am J Infect Control.* 2013 Oct;41(10):936–8. doi: 10.1016/j.ajic.2013.03.312. Epub 2013 Jul 17.
 20. Sánchez S, Cenoz MG, Martín C, Beristain X, Llorente MT, Herrera-León S. Cluster investigation of mixed O76:H19 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and atypical enteropathogenic *E. coli* infection in a Spanish household. *Epidemiol Infect.* 2014 May;142(5):1029–33. doi: 10.1017/S0950268813001842. Epub 2013 Aug 2.
 21. Goenka A, Ahmed-Little Y, Bothra V, Lighton L. The hidden burden of VTEC: an audit of daycare exclusion practice. *Public Health.* 2014 Aug;128(8):762–3. doi: 10.1016/j.puhe.2014.03.006. Epub 2014 Jul 3.
 22. MacDonald E, Dalane PK, Aavitsland P, Brandal LT, Wester AL, Vold L. Implications of screening and childcare exclusion policies for children with Shiga-toxin producing *Escherichia coli* infections: lessons learned from an outbreak in a daycare centre, Norway, 2012. *BMC Infect Dis.* 2014 Dec 18;14:673. doi: 10.1186/s12879-014-0673-2.
 23. Matussek A, Einemo IM, Jogenfors A, Löfdahl S, Löfgren S. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* in Diarrheal Stool of Swedish Children: Evaluation of Polymerase Chain Reaction Screening and Duration of Shiga Toxin Shedding. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016 Jun;5(2):147–51. doi: 10.1093/jpids/piv003. Epub 2015 Feb 17.
 24. Collins A, Fallon UB, Cosgrove M, Meagher G, Ni Shuilleabhain C. A 10-year analysis of VTEC microbiological clearance times, in the under-six population of the Midlands, Ireland. *Epidemiol Infect.* 2017 Jun;145(8):1577–1583. doi:

- 10.1017/S0950268817000425. Epub 2017 Feb 28.
25. McFarland N, Bundle N, Jenkins C, Godbole G, Mikhail A, Dallman T, O'Connor C, McCarthy N, O'Connell E, Treacy J, Dabke G, Mapstone J, Landy Y, Moore J, Partridge R, Jorgensen F, Willis C, Mook P, Rawlings C, Acornley R, Featherstone C, Gayle S, Edge J, McNamara E, Hawker J, Balasegaram S. Recurrent seasonal outbreak of an emerging serotype of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC O55:H7 Stx2a) in the south west of England, July 2014 to September 2015. *Euro Surveill.* 2017 Sep 7;22(36):30610. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.36.30610.
26. Vasant BR, Stafford RJ, Jennison AV, Bennett SM, Bell RJ, Doyle CJ, Young JR, Vlack SA, Titmus P, El Saadi D, Jarvinen KAJ, Coward P, Barrett J, Staples M, Graham RMA, Smith HV, Lambert SB. Mild illness during outbreak of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157 Infections Associated with Agricultural Show, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2017 Oct;23(10):1686-1689. doi: 10.3201/eid2310.161836.
27. Bai X, Mernelius S, Jernberg C, Einemo IM, Monecke S, Ehricht R, Löfgren S, Matussek A. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection in Jönköping County, Sweden: Occurrence and Molecular Characteristics in Correlation With Clinical Symptoms and Duration of *stx* Shedding. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 May 1;8:125. doi: 10.3389/fcimb.2018.00125.
28. Bording-Jorgensen M, Parsons BD, Tarr GAM, Shah-Gandhi B, Lloyd C, Chui L. Association of Ct Values from Real-Time PCR with Culture in Microbiological Clearance Samples for Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* (STEC). *Microorganisms.* 2020 Nov 16;8(11):1801. doi: 10.3390/microorganisms8111801.
29. Lucarelli LI, Alconcher LF, Arias V, Galavotti J. Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among children with hemolytic uremic syndrome. *Arch Argent Pediatr.* 2021 Feb;119(1):39-43. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2021.eng.39.
30. Lucarelli LI, Alconcher LF, Arias V, Galavotti J. Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among children with hemolytic uremic syndrome. *Arch Argent Pediatr.* 2021 Feb;119(1):39-43. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2021.eng.39.

表 2. 解析対象となった文献一覧

No.	Author (year)	Study setting	Numbers of individuals	Numbers of HUS cases	Age groups	Shedding duration
1	CH Pai, et al. (1984)	Surveillance	20	3	1-3 years (n=4), 4-10 years (n=5), 11-14 years (n=1), 22-50 years (n=7), 65-73 years (n=3)	2-13 days
2	F Proulx, et al. (1992)	Randomized controlled study	47	n.p.	Treated, mean 58.9 months, SD 46.5 (range 3-166); Untreated, mean 68.7 months, SD +- 56.2 (range 4-213)	1-2 weeks (66%), <1 week (24%), >= 2 weeks (9%)
3	P Orr, et al. (1994)	Outbreak investigation	28	n.p.	n.p.	< 1week (n=24, 86%), 10-13 days (n=2, 11%), 39 days (n=1, 3.6%)
4	H Karch, et al. (1995)	Case series	53	25	median 3.6 years (7months to 9 years)	68% less than 1 week, HUS 21 days (5-124), non-HUS 13days (2-62)
5	R Hoffman (1996)	Outbreak investigation	12	n.p.	children	median 29 days (11-57), 92% more than 3 weeks
6	L Williams, et al. (1997)	Outbreak investigation	13	1	12-24 months (n=4), 18-36 months (n=2), 30-48 months (n=6), 4-5 years (n=2), school age (n=10)	median 29 days (11-57)
7	N Hiruta, et al. (2001)	Outbreak investigation	94	n.p.	mean 2.5 years (1-6)	less than 6 to 13 days

8	J O'Donnell, et al. (2002)	Outbreak investigation	11	n.p.	n.p.	median 5 days (2-105), 14 weeks in one child
9	Kuusi, et al. (2007)	Outbreak investigation	1	0	3 months	341 days
10	E Miliwebsky, et al. (2007)	Outbreak investigation	43	n.p.	children and related household members	median 23 days (18-37)
11	S Ichinohe, et al. (2008)	Surveillance	28	2	11 children < 16 years old, 13 adults >= 16 years old	children; median 11 days (8-26), adults; median 12 days (6-14)
12	Wahl, et al. (2011)	Outbreak investigation	16	0	children < 4 years old	median 20 days (0-71)
13	M Nitschke, et al. (2012)	Surveillance	65	37	mean age, 46.6 [SD, 19.7] years	Azithromycin; mean 8.9 days (SD 6.3), Control; 34.3 days (SD 19.3), mean 32.4, 35.3 days in HUS and non-HUS
14	M Tourdjman, et al. (2012)	Outbreak investigation	9	0	median 1 year (6 months–5 years)	median 29 days (15-46)
15	J Brown, et al. (2012)	Outbreak investigation	12	n.p.	n.p.	mean 30.5 days (14-52)

16	G Dabke, et al. (2013)	Surveillance	151	n.p.	0-11 months (n=40), 12-23 months (n=35), 24-35 months (n=30), 36-47 months (n=31), 48-59 months (n=30.5), 60-71 months (n=25)	median 31 days (IQR 17-41)
17	M Sin, et al. (2013)	Outbreak investigation	20	n.p.	n.p.	median 10–14 days (95% CI, 0–33), with 75% and 90% quantiles of 44–45 days (95% CI, 23–70) and 67–70 days (95% CI, 44–123)
18	R Vonberg, et al. (2013)	Others (multicenter study)	321	290	median age 40 (1-89)	median 17-18 days (max 157), HUS 13-14, non HUS 33-34, children 35-41, adults 14-15
19	L Gallagher, et al. (2013)	Outbreak investigation	31	1	30 children, 1 adult	median 22 day (2-48)
20	S Sánchez, et al. (2014)	Sporadic	4	0	2 children, 2 adults	38 days (girl), 101 days (father)
21	A Goenka, et al. (2014)	Outbreak investigation	24	0	less than 6 years	median 28 days (11-72)
22	E MacDonald, et al. (2014)	Outbreak investigation	7	0	6 children, 1 adult	median 53 days (9-108)

23	A Matussek, et al. (2016)	Surveillance	191	7	118 (62%), 40 (21%), and 33 (17%) in the age groups 0–3, 4–6, and 7–9 years, respectively	median 20 days (1-256)
24	A Collins, et al. (2017)	Surveillance	n.p.	24	mean 2 years 6 months	median 39 days (1-283, IQR 27-56), asymptomatic (median time 25 days IQR 13–43 days), symptomatic (median 43 days IQR 31–58 days)
25	McFarl , et al. (2017)	Outbreak investigation	8	n.p.	children	7-84 days (exclusion period)
26	B Vasant, et al. (2017)	Outbreak investigation	40	n.p.	1-4 years (n=12), 5-14 years (n=13), >15 years (n=15)	median 18 days (2-52)
27	Bai, et al. (2018)	Surveillance	75	3	median age 41 (10-87)	
28	Bording-Jorgensen, et al. (2020)	Surveillance	14	n.p.	n.p.	average of 18 days (median of 18 days, culture-based) or 22 days (median of 21 days, molecular-based), range 3-38 days
29	L Lucarelli, et al. (2021)	Surveillance	43	n.p.	24 (56 %) were younger than 2 years	mean 10.2 days (95% CI 8.92-11.59)
30	Bai, et al. (2021)	Surveillance	130	n.p.	104 were children (<10 years old) and 80 were adults (≥10 years old)	median 24 days (0–294)

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4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)感染症患者におけ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。2017年1月1日から2022年12月31日に、川崎市において「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 感染症として届出のあった229件を対象とし、感染症発生動向調査(NESID)の情報及び保健所の疫学調査結果から情報を収集した。排菌期間の定義は、患者(有症者)の排菌開始日を①発症日、②初回陽性検体採取日の二つの場合を設定し、無症状病原体保有者の排菌開始日は初回陽性検体採取日とした。患者の排菌終了日は、2回連続検便で陰性となった1回目の検体採取日とし、無症状病原体保有者の排菌終了日は1回検便で陰性となった検体採取日とした。排菌期間は排菌開始日と排菌終了日の差の日数とした。対象者229件中、患者は172件、無症状病原体保有者は57件であった。男性の割合は各40.7%、22.8%であり、年齢分布や有症状の割合は概ね全国と同様であった。発症から初回検体採取日までの日数の中央値(範囲)は3日(-3日~38日)で受診までのタイミングを反映していた。抗菌薬不使用の患者の排菌期間は、定義①では14.5日(5~113日)、②では11日(4~108日)と、抗菌薬使用の患者①13日(7~59日)、②11日(6~56日)に比べてやや長く排菌し、かつ長期排菌者も多かった。無症状病原体保有者では、抗菌薬使用16.5日(10~23日)、不使用13日(6~23日)と抗菌薬不使用の方が排菌期間が短く、抗菌薬は排菌期間に大きく影響しないことが示唆されたが、検体採取のタイミングも関与していると思われた。いずれもその後に病状が悪化した事例はなく、無症状で長期間排菌する場合には、陰性化を目的に抗菌薬を使用する選択も可能と考えられた。経過中に複数回検査を実施した事例のうち抗菌薬不使用であった23件では、最終陽性検体採取日まで、患者では①13日(5~44日)、②8日(4~36日)、無症状病原体保有者では7日(4~10日)であり、総合的に考えると自然経過での排菌期間は患者では概ね2週間弱、無症状病原体保有者では概ね1週間

程度であると推察された。

家庭内では、患者からは接触者の7.3%、無症状病原体保有者からは1.5%に感染させ得ることから、特に患者との接触には注意が必要であると考えられた。

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、胃腸炎症状だけでなく、出血性大腸炎や溶血性尿毒症症候群(Hemolytic Uremic Syndrome; HUS)など重篤な合併症を引き起こすことがある。また、大規模な食中毒や二次伝播による施設でのアウトブレイクの原因ともなるため、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の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。EHECはごく少量の菌量でも二次感染の原因となるため、EHEC感染症患者(無症状病原体保有者を含む)では、便培養で菌陰性が確認されるまでは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感染症の患者と無症状病原体保有者における自然感染の排菌期間、抗菌薬投与の有無と排菌期間との関連、家族内あるいは同居者における二次感染の発生状況を検討し、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、2017年1月1日以降2022年12月31日の期間に、川崎市において「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229件とした。

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令和3年度に検討した以下の調査項目について、NESIDデータ及び保健所支所の疫学調査結果から収集した。

NESIDデータに追加して取得した項目

- 入院の有無、入退院日
- 初回を含む便検体採取日と結果、検体採取ができなかった場合の理由
- 抗菌薬使用の有無、抗菌薬投与開始日及び終了日
- 就業制限の有無、就業制限開始日及び終了日
- 接触者調査の有無、接触者調査の対象者及び検査状況と結果

これらの情報を用いて、患者群における排菌期間の定義の検討を行った。

次に、患者群と無症状病原体保有者群の二群に分けて、以下を検討した。

- 抗菌薬使用のない自然経過での排菌期間
- 抗菌薬投与の有無と排菌期間との関連
- 抗菌薬使用開始のタイミング
- 複数回検査を要した際の最終陽性検体採取までの期間

さらに、家族内及び同居者での感染が発

生した事例を抽出し、家庭内での伝播の状況を調査した。

(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。

また、当初2018年12月31日までであった調査の対象期間を2022年12月31日までに延長したため、令和4年に再度倫理審査委員会に附議し、令和4年8月12日に承認されている。

C. 研究結果

対象者229件中、患者は172件、無症状病原体保有者は57件であった。男性の割合が患者40.7%、無症状病原体保有者22.8%であり、特に無症状病原体保有者において女性が多かった背景に、食品取り扱い業者の定期検便などで判明するケースが多く、これらの職業に女性が多く従事していることが挙げられた。年齢中央値は、患者25歳、無症状病原体保有者39歳で、川崎市では20歳代が60件と多かったが、その他の届出数の年齢分布は全国のデータと類似しており、有症状の割合も概ね全国と同様であった。

職業を、食品従事者・保育従事者・医療従事者・その他・不明に分類したところ、

特に食品従事者は患者22件、無症状病原体保有者32件、保育従事者は患者2件、無症状病原体保有者14件と、いずれも無症状病原体保有者の方が多かった。食品従事者・保育従事者では、患者の場合は全例に就業制限を行っていたが、無症状病原体保有者に関しては一部就業制限を行わない場合もあった。保育従事者は乳幼児の食事介助など食品を扱う機会もあるため、食品従事者に準じた就業制限を行っていた。症状・入院の有無・抗菌薬使用状況、血清・毒素型に関しては全国からの届出情報の分布と大きな違いはなかったが、川崎市内でHUSの発症は4件のみであった。

排菌期間については、患者172件のうち、陰性確認を実施しなかった16件、実施の有無が不明であった12件を除外し、さらに検査実施日不明または確認不可の2件、他自治体に依頼した1件、HUS発症にて初回便培養陰性の2件を除く139件について排菌期間を算出した。無症状病原体保有者は、57件のうち陰性確認を実施しなかった4件、実施の有無が不明であった5件を除外し、さらに検査実施日不明の6件、他自治体に依頼した1件を除く41件について排菌期間を算出した。

排菌期間の定義は、患者(有症者)の排菌開始日を、①発症日とする場合、②初回陽性検体採取日とする場合の二つを設定し、無症状病原体保有者の排菌開始日は初回陽性検体採取日とした。患者の排菌終了日は、陰性確認のための2回連続検便で陰性となった1回目の検体採取日とし、無症状病原体保有者の排菌終了日は、陰性確認のための1回検便で陰性となった検体採取日とした。排菌期間は、排菌開始日と排菌終了日の差の日数とした。

発症から初回検体採取日までの日数の中央値（範囲）は3日（-3日～38日）であり、発症日を起点とした定義と検便陽性日を起点とした定義の間では、排菌期間の日数に3日程度の相違が出るのが判明した。ただし、中には発症前から陽性である事例や、発症から検便が実施されるまで38日という事例もあり、幅が大きい場合もあることがわかった。発症から初回検体採取日までの日数が8日以上であったのは15件で、6件は接触者調査で判明、3件は食品従事者、1件は学園祭に先立つ検便で判明したものであった。

定義①②の排菌期間の中央値（範囲）は、各13日（5～113日）、11日（4～108日）であった。定義①に関しては、症状が長期に渡り持続し発症日が明確でなかった1件を除く138件で発症日が判明しており、排菌期間の算出が可能であった。定義②に関しては、初回検査が職業検診等のため、検体採取日を明確に記憶していないケースがあり、排菌期間の算出が困難な場合があった。

排菌期間の中央値（範囲）は、患者では①13日（5～113日）、②11日（4～108日）で、無症状病原体保有者では14日（5～23日）であり、大きな差はなかった。抗菌薬不使用の患者では、①14.5日（5～113日）、②11日（4～108日）と、抗菌薬使用の患者①13日（7～59日）、②11日（6～56日）に比べて長期に排菌する場合があったが、無症状病原体保有者の場合は、抗菌薬使用16.5日（10～23日）、抗菌薬不使用13日（6～23日）と抗菌薬使用が排菌期間を短縮させることはなかった。ただし、抗菌薬を使用した無症状病原体保有者の中には、経過中に陰性化を期待

して使用している場合があり、排菌期間に影響を与えている可能性がある。

初回検体採取日から抗菌薬使用開始までの日数の中央値（範囲）を見ると、患者では0日（-5～18日）、無症状病原体保有者では10日（2～16日）であり、患者は初回検体採取時に抗菌薬を処方される場合が多く、無症状病原体保有者は検体採取から10日程度経過してからの処方が多いことがわかる。今回の調査では、HUSを発症した4件のうち3件は抗菌薬不使用で、1件は第4病日よりFOMを使用していた。いずれも二次感染者はいなかった。

陰性化までに複数回の検査を実施した事例が179件中35件（19.6%）あり、このうち抗菌薬不使用は23件（67.6%）であった。最終陽性検体採取日までの日数の中央値（範囲）は、患者では①13日（5～44日）、②8日（4～36日）であり、無症状病原体保有者では7日（4～10日）であった。しかし、最終陰性確認の検体採取までの期間は、患者では6日（1～72日）、無症状病原体保有者では12日（11～15日）と無症状病原体保有者の方が長かった。

接触した家族や同居者全員の検査を実施可能であったのは133件（患者106件、無症状病原体保有者27件）であった。調査を実施した接触者数は患者の接触者274件、無症状病原体保有者の接触者65件で、このうち陽性となったのは各20件（7.3%）、無症状病原体保有者で1件（1.5%）であった。患者の接触者20件中17件が発症したが、無症状病原体保有者からの感染者は無症状であった。家族内感染と考えられた事例の初発者数は、患者13件、無症状病原体保有者1件で、1～3名の家族等に感染させていたが、調査可能であった限りでは、家族や同居者以外での

二次感染はなかった。初発者には未就学児4名及び小学生2名が含まれ、小児から母親、あるいは夫婦間での感染が多かった。

D. 考察

本調査は、東京都に隣接する政令指定都市である川崎市の届出を用いて実施したものである。川崎市の人口は154万人で、国内の総人口12,000万人の約1.2%に相当する。今回の調査の対象者数は229件で、年間40件弱であった。全国の届出数が年間3000~4000件と考えると、概ね1.0~1.3%程度と考えられることから、人口あたりの届出数に極端な偏りはないと考えられた。また、対象者の背景として、川崎市では20歳代が60件と多かったものの、その他の年齢分布は全国のデータと類似しており、有症状の割合や検出された血清群や毒素型も概ね全国の状況と同様であった。対象者数は少ないものの、傾向を見ることは十分に可能と考えた。

対象者の職業のうち、食品従事者及び保育従事者では患者より無症状病原体保有者の方が多く、定期検便や接触者検便で判明する割合が高いことを反映していた。同様に、無症状病原体保有者は女性が多く、年齢中央値も患者より高かったが、定期検便や接触者検便などの検査を実施する者の属性に依存した結果と考えられた。

排菌期間の定義については、発症日を起点とした定義と検便陽性日を起点とした定義の間では、排菌期間の中央値に3日程度の乖離を認め、受診のタイミングを反映していると考えられた。いずれの定義を用い

ても大きな不都合はないと考えられるが、発症以前に菌が検出される事例があることを考慮すると、排菌の期間を示すのであれば、発症日を起点とするのが良いと考えた。自然経過での排菌期間を確認するために、抗菌薬の有無による排菌期間の違いを検討した。抗菌薬不使用の患者における排菌期間の中央値(範囲)は、定義①では14.5日(5~113日)、定義②では11日(4~108日)と、抗菌薬使用の患者①13日(7~59日)、②11日(6~56日)に比べてやや長く排菌し、かつ長期排菌者も多いことがわかった。患者では、抗菌薬使用開始のタイミングは初回検体採取時が多く、早期に菌の排出を抑える可能性があると考えられる。これに対し、無症状病原体保有者の場合は、抗菌薬使用16.5日(10~23日)、抗菌薬不使用13日(6~23日)と、抗菌薬不使用の方が排菌期間が短く、抗菌薬使用が排菌期間に大きく影響しないことが示唆された。無症状病原体保有者の抗菌薬使用開始のタイミングは、検体採取から10日程度経過後であり、その後の陰性確認のタイミングが遅れることも一因と考えられた。経過中に陰性化を期待して抗菌薬を使用している場合もあったが、いずれもその後に病状が悪化した事例はなく、無症状で長期間経過する場合には、菌の陰性化を目的に抗菌薬を使用する選択も可能と考えられた。

抗菌薬使用のない自然経過での排菌期間は、患者定義①では14.5日(5~113日)、定義②では11日(4~108日)で、無症状病原体保有者13日(6~23日)と大きな差はなかった。経過中に複数回検査を実施した

事例が 2 割程度あり、このうち抗菌薬不使用であった 23 件の検討では、最終陽性検体採取日までの日数の中央値（範囲）が、患者では①13 日（5～44 日）、②8 日（4～36 日）であり、無症状病原体保有者では 7 日（4～10 日）であった。前述の抗菌薬不使用の排菌期間の結果と合わせると、自然経過での排菌期間は患者では概ね 2 週間弱、無症状病原体保有者では概ね 1 週間程度であると推察される。ただし、最終陰性確認の検体採取までの期間は、無症状病原体保有者の方が 12 日程度と患者の 6 日間の倍であり、無症状病原体保有者の排菌期間が長く算出される原因になっていると考えられた。

今回の調査では、家族や同居者など家庭内での感染以外に、二次感染者と思われる届出はなかった。家庭内では、患者の場合は接触者の 7.3%、無症状病原体保有者の場合は 1.5%に感染させ得ることがわかった。また発症した患者からの感染がほとんどであり、初発者が未就学児や小学生の児童が多いことや、小児から母親あるいは夫婦間での感染が多いことから、濃厚な接触など感染に至る行動に問題があると考えられた。

E. 結論

EHEC 感染症の自然経過での排菌期間は、患者では概ね 2 週間弱、無症状病原体保有者では概ね 1 週間程度であると推察された。抗菌薬の使用は排菌期間に大きく影響しないが、使用後に病状が悪化した事例はなく、無症状で長期間経過する場合には、菌の陰性化を目的に抗菌薬を使用する選択も可能と考えられた。

感染者との濃厚な接触がある家族や同居者は二次感染の危険があり、特に患者との接触には注意が必要であると考えられた。

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

なし

2. 学会発表

22nd Annual St. Jude/PIDS Pediatric Infectious Diseases Research Conference, March 1-3, 2023 in Memphisにて発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

令和4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 (同上)

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

腸管病原性大腸菌 (EHEC) の保菌に関わる因子を明らかにする目的で、EHEC O103 の集団感染事例から得られた検体について、メタゲノム解析を行った。その結果、EHEC 陰性サンプルにおいて Bifidobacterium 属菌が比較的少ないこと、Escherichia 属菌の割合には違いがないことが明らかになった。また、陽性サンプルでは Haemophilus 属菌、陰性サンプルでは Megamonas 属菌等が比較的多いといった差が認められた。昨年度実施した EHEC の陰性確認に関する地衛研担当者へのアンケート調査を基に、EHEC の陰性確認手法について、検査時間短縮のために PCR 法または LAMP 法による陰性確認法を実施可能とし、1) PCR の結果は陰性確認に限定する (PCR 陽性の場合には分離確認が必要)、2) O157, O26, O111 等選択分離培地が有効な O 群については培養法のみによる確認も可能とする、3) リアルタイム PCR/コンベンショナル PCR/LAMP 各法の選択、DNA 調製法は各施設での選択とするとした基本的な方針を策定し、EHEC 感染症検査・診断マニュアル (感染研 HP からダウンロード可能) に記述することで、検査対象者からパブリックコメントを受け付けている。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) は、国内では 2011 年から 2019 年まで平均すると 3,800 名余りの感染者が報告されており、Covid-19 パンデミック以降、2020 年は 2011-2019 年の 80.3%、2021 年は同 84.1%、2022 年は同 87.1% の感染者が報告されており、Covid-19 によって大きな影響を受けなかった感染症の一つである。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、EHEC 保菌に関する因子を明らかにする目的で、同菌集団感染事例におけるメタゲノム解析を行った。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. EHEC O103 集団感染事例サンプルのメタゲノム解析

2019 年に保育園で発生した集団感染事例について、17 名分（O103 分離サンプル 7 検体および非分離サンプル 10 検体）の便サンプルから DNA を抽出し、QIAseq FX DNA Library Kit を用いてライブラリー調整後、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データを、kraken2 を用いて解析し、菌属レベルの存在比を推定した。

2. アンケート調査に基づく陰性確認手法に関する基本方針の策定

昨年度実施したアンケート調査を基に、陰性確認手法に関する基本的な方針策定を行った。策定にあたってはアンケート調査以外に、全国の地衛研・保健所の検査担当者を対象にした第 42 回衛生微生物協議会・レファレンス会議・大腸菌（2022 年 6 月オンライン開催）および第 34 回地衛研全国協議会関東甲信静支部細菌研究部会（2023 年 2 月）でのプレゼンテーションを通じて意見を聴取した。

C. 研究結果

1. EHEC O103 集団感染事例サンプルのメタゲノム解析

同定された菌属では、O103 分離および非分離のサンプルいずれにおいても

Bifidobacterium および *Bacteroides* の頻度が高かった。*Escherichia* 属については、O103 分離サンプルの平均は 1.5%、非分離サンプルの平均は 1.3%であり、有意な差は認められなかった。一方、有意な差は認められないものの、O103 陰性サンプルでは *Megamonas*、*Lachnospira*、*Citrobacter* 属菌、O103 陽性サンプルでは *Haemophilus*、*Enterobacter*、*Veillonella* 属菌等が多く存在していた。

2. 陰性確認手法の基本方針の策定

昨年度実施したアンケート調査から、ほとんどの地方衛研・保健所で PCR 法または LAMP（Loop-mediated Isothermal Amplification）法を実施していることから、基本的には、検査時間短縮のために PCR 法または LAMP 法による陰性確認法を実施可能とし、1) PCR の結果は陰性確認に限定する（ただし、PCR 陽性の場合には死菌をカウントしている可能性があるため、コロニースweep PCR [選択分離培地上に生育したコロニーをひとまとめにして鋳型 DNA を作製して実施する PCR] 分離確認が必要であるとした）、2) EHEC の主要 O 群のうち、全体の 70-80%を占める O157、O26、O111 等選択分離培地（例えば O157 であればソルビトール含マッコニキー寒天平板）が有効な O 群については培養法のみによる確認も可能とする、3) リアルタイム PCR/コンベンショナル PCR/LAMP 各法の選択や DNA 調製法は各施設での選択とするとした基本的な方針を策定した。

なお、陰性確認を実施する場合、先行して分離されている EHEC 株が存在するはずであり、先行分離株の性状を見極めて

陰性検査を行う必要性があると考えられるが、この点については考察の項で詳しく述べる。

以上のポイントについて、感染研ホームページからダウンロード可能なEHEC検査・診断マニュアル（2022年10月版）として改訂し、検査担当者から広くパブリックコメントを求めた。URLについては以下の通りである。

<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/EHEC20221006.pdf>

D. 考察

EHEC O103 集団感染事例のメタゲノム解析では EHEC 陽性および陰性事例間の菌叢比較を行った。その結果、陰性サンプルにおいてビフィドバクテリア属菌が多いことなどが明らかになった。この結果は、EHEC O26 患者便においてビフィドバクテリウム目菌が比較的少なかったという先行研究と一致する。しかし、有意な差ではなかったため、より多数の事例における知見の集積が必要である。また、EHEC 陽性または陽性サンプルで頻度の高い菌属も複数見出された。今後、種レベルでの解析等も行い、両サンプル間での差をより詳細に明らかにする必要がある。EHEC の陰性確認方法について基本方針の策定を行った。陰性確認にあたっては、先行して分離されている EHEC 株の血清型や遺伝子型、生化学的性状を見極めて適切な陰性確認方法が求められる。一方で、全国の地衛研・保健所での検査担当者からの意見として、陰性確認を実施する現場では必ずしも先方分離株の情報が十分でない場合が多く、血清型や遺伝子型、

生化学的性状に関わらず検査を開始しなければならない現状のあることが明らかとなった。現時点では PCR 法および LAMP 法共に、検出遺伝子は志賀毒素遺伝子 (*stx1* および *stx2*) を対象にしている。*stx1* は 3 種類、*stx2* は少なくとも 7 種類のサブタイプが存在する。PCR 法によるこれら *stx* サブタイプの検出感度については既に検証済みであるが、LAMP 法による検出感度については精査が必要である。今後、*stx* 以外の遺伝子を検出対象として陰性確認が可能かどうかを含め、さらなる検証が必要であると考えられる。

E. 結論

1) メタゲノム解析の結果、EHEC 陽性または陰性サンプル間で菌叢が異なっていたものの、有意な差は認められなかった。継続して知見を集積することで、両サンプル間の違いをより詳細に明らかにすることができると考えられる。

2) EHEC 陰性確認法の基本方針の策定検査時間短縮のために PCR 法または LAMP 法による陰性確認法を実施可能とし、①PCR の結果は陰性確認に限定する（PCR 陽性の場合は分離確認が必要）、② O157, O26, O111 等選択分離培地が有効な O 群については培養法のみによる確認も可能とする、③リアルタイム PCR/コンベンショナル PCR/LAMP 各法の選択、DNA 調製法は各施設での選択とするとした基本的な方針を策定し、EHEC 感染症検査・診断マニュアル（感染研 HP からダウンロード可能）に記述した。

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

3. その他

腸管出血性大腸菌（EHEC）検査・診断
マニュアル改訂（2022年10月版）

<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/EHEC20221006.pdf>

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

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
Sato R, Yahata Y, Taira H, Saito T, Ishii T, Yamazaki S, Yamamoto K, Kikuchi R, Izumiya H, <u>Iyoda S</u> , Ohnishi M, Takahashi Y.	Multijurisdictional Outbreak of Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> O157 Caused by Consumption of Ready-to-Eat Grilled Skewered Meat in Niigata, Japan.	Foodborne Pathog Dis.	19(6)	400-407	2022
<u>Myojin S</u> , Pak K, Sako M, <u>Kobayashi T</u> , Takahashi T, <u>Sunagawa T</u> , Tsuboi N, Ishikura K, Kubota M, Kubota M, <u>Igarashi T</u> , Morioka I, <u>Miyairi I</u> .	Interventions for Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study.	PLoS One	17(2)	doi: 10.1371/journal.pone.0263349.	2022

<u>Myojin S</u> , Michihata N, Shoji K, Takanashi JI, Matsui H, Fushimi K, <u>Miyairi I</u> , Yasunaga H.	Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan.	J Infect Chemother.	29(6)	610-614	2023
--	--	---------------------	-------	---------	------

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
<u>明神翔太</u> , <u>三崎貴子</u> , <u>岡部信彦</u> , <u>宮入烈</u>	腸管出血性大腸菌保菌者への公衆衛生上の対応に関する実態調査	第37回日本環境感染学会総会・学術集会	神奈川 ポスター	2022.6.16-18
<u>Shota Myojin</u> , Nobuaki Michihata, Kensuke Shoji, Jun-ichi Takanashi, Hiroki Matsui, Kiyohide Fushimi, Isao Miyairi, Hideo Yasunaga.	Clinical characteristics and prognosis of patients with Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> hemolytic uremic syndrome and encephalopathy: A nationwide observational study in Japan.	ID Week 2022	ワシントン D.C. ポスター	2022.10.19-23
<u>Shota Myojin</u> , Maiko Suto, Kenji Takehara, <u>Tohru Kobayashi</u> , <u>Takashi Igarashi</u> , Isao <u>Miyairi</u>	Survey of public health policies for Shiga-toxin producing <i>Escherichia coli</i> carriers in eleven countries.	The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases (第54回日本小児科学会総会・学術集会内 English Sessionとして)	福岡 口演	2022.11.5-6

<u>Shota Myojin,</u> <u>Takako Misaki,</u> <u>Nobuhiko</u> <u>Okabe, Isao</u> <u>Miyairi</u>	Duration of fecal shedding among patients and asymptomatic carriers of Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> in Kawasaki city, Japan: a descriptive study.	22nd Annual Studies/PIDS Pediatric Infectious Diseases Research Conference.	メンフィス ポスター	2023.3.1-3
--	--	---	---------------	------------

令和5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

次の職員の令和4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) 国立成育医療研究センター・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)
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。

令和5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4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) 国立感染症研究所 国立感染症研究所 実地疫学研究センター長
(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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<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。

令和5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4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) 国立感染症研究所 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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input 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。

令和5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 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4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。

令和5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 国立大学法人浜松医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 今野 弘之

次の職員の令和4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) 浜松医科大学 小児科学講座・教授
(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)
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。

令和5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

次の職員の令和4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) 国立成育医療研究センター 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)
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。

令和5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

次の職員の令和4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) 国立成育医療研究センター 感染症科・臨床修練医
(氏名・フリガナ) 明神 翔太・ミョウジン 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)
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。