

## 国内の腸管出血性大腸菌病原体保有者の排菌期間に関する文献調査

### 研究分担者 氏名

宮入 烈	国立成育医療研究センター 感染症科
明神 翔太	国立成育医療研究センター 感染症科
小林 徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター

### 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

医中誌 Web 上に掲載されている腸管出血性大腸菌 (EHEC) 関連の日本語文献のうち、排菌期間・長期保菌・菌陰性化などの内容を扱うものを調査した。医中誌 Web で検索可能で内容を詳細に確認することができた文献からは、国内の EHEC 保菌者の排菌期間は数日から 2-3 週間程度とするものが多かったが、治療介入の有無や、検便頻度・排菌期間の定義によって結果には差が生じていることが推察された。公衆衛生上の理由で長期排菌例に対しては抗菌薬投与が行われることが多く、そのメリットとデメリットを明らかにしていく必要がある。

#### A. 研究目的

本研究班では、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)」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を研究目標としている。

EHEC 感染症の孤発例・アウトブレイク例を含めた保菌者の排菌終了までの自然経過に関してはエビデンスが不足している。我々は研究初年度である令和 2 年度から EHEC の排菌期間に関する先行研究の系統的レビューを開始し令和 3 年度前半での出版を目指している。この系統的レビューは英語論文を対象に検索を行っているが、EHEC 保菌者が病原体を保有していないことを確認するための方法は国内外で共通のものではないため、日本国内の既存のデータをまとめておくことも重要である。本分担研究では系統的レビューの出版に先立って、医中誌 Web 上に掲載されている EHEC 関連の日本語文献のうち、排菌期

間・長期保菌・菌陰性化などの内容を扱うものを調査した。この上で我が国における本テーマに関する課題の抽出を目的とした。

## B. 研究方法

### B-1. 検索とスクリーニング・情報抽出

検索データベースは医中誌 Web とした。検索式は表 1 の通りである。検索の主題は、①腸管出血性大腸菌グループ、②排菌、保菌、検便などのグループ、③期間診断、予防グループ(C1 期間、C2 診断・予防グループ)に大別し、①+②+C1、①+②+C2 の検索を行い、重複したものを除去した。検索対象期間は指定せず、ヒトを対象とした文献に絞り込みを行なった。2021 年 3 月 16 日に検索を行なった。検索された各文献のタイトルと抄録をもとに一名の研究者が一次スクリーニングを行い、表 2 の選択基準・除外基準に基づいて二次スクリーニングを行う文献を選択した。二次スクリーニングでは各文献の詳細な内容確認を行い、EHEC の排菌期間が明記されている、または算出することができる文献を情報抽出対象とした。対象の文献からは、発生状況(孤発例・アウトブレイク・職業検診)・届出年・届出都道府県・人数・年齢・性別・症状有無・血清型・志賀毒素検出有無・抗菌薬投与有無・整腸剤投与有無・排菌期間とその定義などに関する情報を収集した。

### B-2. 排菌期間の定義

文献の中に排菌期間の定義が明確に記載がある場合はそれに即した日数を抽出した。文献の中に排菌期間の定義が明記されていない場合は、有症状者は発症日を、無症状病原体保有者は初回検便陽性日を排菌開始日とした。排菌終了は陰性確認のための 2 回連続検便の 1 回目検査の日とした。排菌期間はこの排菌開始日と排菌終了日の差の日数とした。

## C. 研究結果

一次スクリーニングの対象として 482 件の文献を選定した。このうち表 2 の選択・除外基準に基

づいて二次スクリーニングの対象として 46 件の文献を選定した。これらを精読した上で EHEC の排菌期間が明記されている、または算出することができる文献は 15 件であった<sup>1-15</sup>。

孤発例に関する文献が 7 件、アウトブレイクに関する文献が 5 件、孤発例とアウトブレイク両方に関する文献が 2 件、職業検診に関する文献が 1 件であった。年齢は様々であったが、アウトブレイクの報告は保育所での事象が多く、小児とその周辺家族・保育所職員が対象となっていることが多かった。症状有無に関しても様々であった。血清型に関しては O157 が最も多く 11 文献、続いて O26 が 7 文献であり、その他 O91, O103, O111, O128, O146 に関する報告があった。ほとんどが志賀毒素産生有りであったが、不明な文献が 6 件あった。今回検討した文献では抗菌薬投与を受けている場合が多かった(表 3)。

排菌期間に関しては、概ね数日から 2-3 週間程度と報告している文献が多かった。短いもので 0 日などの極端に短い報告はあったが、これは排菌期間の定義によるものと考えられる。最長で 3 ヶ月の報告があった。抗菌薬投与有無により排菌期間を比較している文献もあった(表 4)。文献により排菌期間の定義は僅かに異なっていた。すなわち、排菌開始日を曝露日とするもの、発症日とするもの、初回検便陽性日とするものなどがあった。排菌終了日は 2 回以上陰性確認目的の検便が行われた際の 1 回目検査日・2 回目検査日・1 回目検査日の前日などがあった。

## D. 考察

EHEC 感染症は 3 類感染症であり、診断した医師は直ちに最寄りの保健所へ届出をしなければならない。病原体を保有していないことを確認するためには、24 時間以上の間隔をおいた連続 2 回(抗菌剤を投与した場合は服薬中と服薬中止後 48 時間以上経過した時点での連続 2

回)の検便によって、いずれも病原体が検出されなければ病原体を保有していないものと考えて良いとされている<sup>16</sup>。保菌者の排菌に関する自然経過には不明な点が多いため、実際の保菌者への対応においては排菌が長期化する場合や、陰性化確認後に再度陽性になってしまう場合などもあり、検便のタイミングは保健所の判断に委ねられている部分が多い。今回我々は国内からの報告で排菌期間に関する既知のエビデンスとしてどのようなものがあるかを調査するために医中誌 Web での文献検索を行なった。

一次スクリーニングの結果、国内のアウトブレイク事例の詳細な報告を中心に46件の文献を選定した。国立感染症研究所に報告される集団発生件数(2019年度20事例、2018年度32事例<sup>17</sup>)からは文献として検索できた数は少ない印象であった。この中でも排菌期間に関して明確に記載のある文献はさらに絞られ15件のみであった。これらの文献で報告されている排菌期間は様々であったが概ね数日から2-3週間程度が多かった。抗菌薬投与に関しては関わった医療機関や保健所の判断に委ねられており、医療機関側が医学的理由で抗菌薬投与を行わないと判断した場合や、保健所側が社会的必要性に迫られて抗菌薬投与を医療機関に求めている場合も認められた。

特に保育園でのアウトブレイク事例においては疫学調査を行う行政側の苦悩を伺い知ることのできる報告が多かった。厚生労働省の「保育所における感染症対策ガイドライン2018年改訂版<sup>18</sup>」にはEHEC感染症に関して留意すべきこととして、「無症状の場合、トイレでの排泄習慣が確立している5歳以上の子どもは登園を控える必要はない。5歳未満の子どもでは、2回以上連続で便から菌が検出されなくなり、全身状態が良好であれば登園可能である。」と記載されており、これは裏を返すと5歳未満の保菌者は登園ができないということになる。自然経過で排菌陰性化を待つと数週間必要な場合もあり、保護者は仕事の調整を余儀なくされる。無症状病原体

保菌者に対する抗菌薬投与が二次感染を予防するかどうかは不明であるが、実際の現場ではこれを期待して抗菌薬投与が行われることもある。結果として社会的な理由から、年少児に対しては抗菌薬による除菌が検討される場合が多い。

同様の問題は調理現場でも発生している。本邦で調理者に検便を義務付けている法的記載としては、施設での調理を対象とした厚生労働省の「大量調理施設衛生管理マニュアル<sup>19</sup>」、学校給食を対象とした文部科学省の「学校給食衛生管理区準<sup>20</sup>」、個人経営の食堂などを対象とした各都道府県の食品衛生法規制条例などがある。いずれも統一性や法的な強制力はない一方で、定められた検便を怠ることで調理施設内で食中毒が発生した場合の社会的影響は大きい。検便の実施回数や頻度については、大量調理施設衛生管理マニュアルには「定期的な健康診断及び月に1回以上の検便を受けること。検便検査には腸管出血性大腸菌の検査を含めること。」との記載があり、学校給食衛生管理基準では「毎月2回以上実施すること」と記載されている。このような記載の統一性の無さにより、実際の公衆衛生上の対応には混乱が生じることがある。

有症状者・無症状病原体保菌者のいずれにおいても、排菌期間を短くするために抗菌薬を使用すべきかどうかに関しては質の高いエビデンスがなく、国内における既存のガイドラインやマニュアルにも一切の記載が存在しない。EHEC感染症に対する抗菌薬投与に関して自体も溶血性尿毒症症候群の発症との関連性に関して議論が分かれている現状において、保菌者に対する抗菌薬による除菌がもたらすメリットとデメリットを検討する必要があるだろう。

今回の検討では排菌期間の定義が文献によりわずかに異なっていることも課題と考えられた。排菌開始は感染源との曝露を受けたタイミングとしている場合や症状発症日としている場合などがあった。排菌終了は2回陰性確認の1回目検査日としている場合が多いが、1回目検査の前日・2回目検査日としている場合や、陽性検体

の最終採取日としている場合もあった。このように排菌の開始と終了をいつと考えるかにより排菌期間は大きく異なる可能性がある(図)。今後 EHEC の保菌者の排菌に関する自然経過を明らかにし、どのような介入がこれを短縮させることに寄与するのかを議論するにあたっては排菌期間の定義を明確にした上で、それに基づいてデータの収集を行うことを目指すべきである。

今後我々は同一のテーマでシステムティックレビューを行う予定としている。これにより EHEC 保菌者の詳細な自然経過を明らかにし、治療介入の効果に関しても研究仮説を提唱する。また国内外で EHEC 保菌者に対しての公衆衛生上の対応は異なることが想定されるため、近年で EHEC の大規模なアウトブレイクを経験・報告している欧米諸国を中心として、保育施設・食品取り扱い施設を含んだ様々な状況で保菌者に対する対応がどのように行われているのかを調査する。

#### E. 結論

医中誌 Web で検索可能で内容を詳細に確認することができた文献からは、国内の EHEC 保

菌者の排菌期間は数日から 2-3 週間程度とするものが多かったが、治療介入の有無や、検便頻度・排菌期間の定義によっても差が生じていると考えられる。社会的な理由や公衆衛生上の理由で長期排菌例に対しては抗菌薬投与が行われることが多く、そのメリットとデメリットを明らかにしていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 検索式と検索結果

#1	("Enterohemorrhagic Escherichia coli"/TH or 腸管出血性大腸菌/AL) or 腸管出血性病原性大腸菌/AL	6,240
#2	("Shiga-Toxigenic Escherichia coli"/TH or 志賀毒素産生大腸菌/AL) or ("Shiga-Toxigenic Escherichia coli"/TH or "Shiga Toxigenic Escherichia coli"/AL) or ("Shiga Toxin"/TH or "Shiga Toxin"/AL) or "Verotoxigenic Escherichia"/AL or ("Shiga Toxins"/TH or "Vero Cytotoxin"/AL) or "Verotoxigenic"/AL or ("Shiga Toxins"/TH or "Verotoxin"/AL)	6,630
#3	("Shiga-Toxigenic Escherichia coli"/TH or Vero 毒素産生大腸菌/AL) or ("Shiga-Toxigenic Escherichia coli"/TH or ベロ細胞毒素産生大腸菌/AL) or ("Shiga-Toxigenic Escherichia"/TH or ベロ毒素産生大腸菌/AL)	5,654
#4	("Escherichia coli O157"/TH or O157/AL) or ("Escherichia coli O157"/TH or O-157/AL)	4,653
#5	(大腸菌感染症/TH or 大腸菌感染症/AL) and (消化管出血/TH or 消化管出血/AL)	1,002
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	7,568
#7	陰性/AL or 排菌/AL or 菌陰性化/AL or 脱落/AL or 陰転/AL or 保菌/AL or 便培養検査/AL or (検便/TH or 検便/AL)	118,555
#8	#6 and #7	724
#9	(#8) and (CK=ヒト)	534
#10	期間/AL or (保菌者状態/TH or 保菌者状態/AL)	189,901
#11	#9 and #10	92
#12	(診断/TH or 診断/AL) or (感染予防管理/TH or 感染予防/AL) or 予防/AL	4,606,535
#13	#9 and #12	464
#14	#13 not #11	390

表 2. 一次スクリーニングでの選択基準・除外基準

	Inclusion	Exclusion
Population	・ヒト ・EHEC 感染症	・ヒト以外
Exposure		
Outcome	・明確に排菌期間に関して言及している Or ・二次感染事例 Or ・アウトブレイク事例	・タイトルと抄録から左記の選択基準の判断ができない
Study Design	不問	
出版形態	不問	
言語	不問	
出版年	不問	

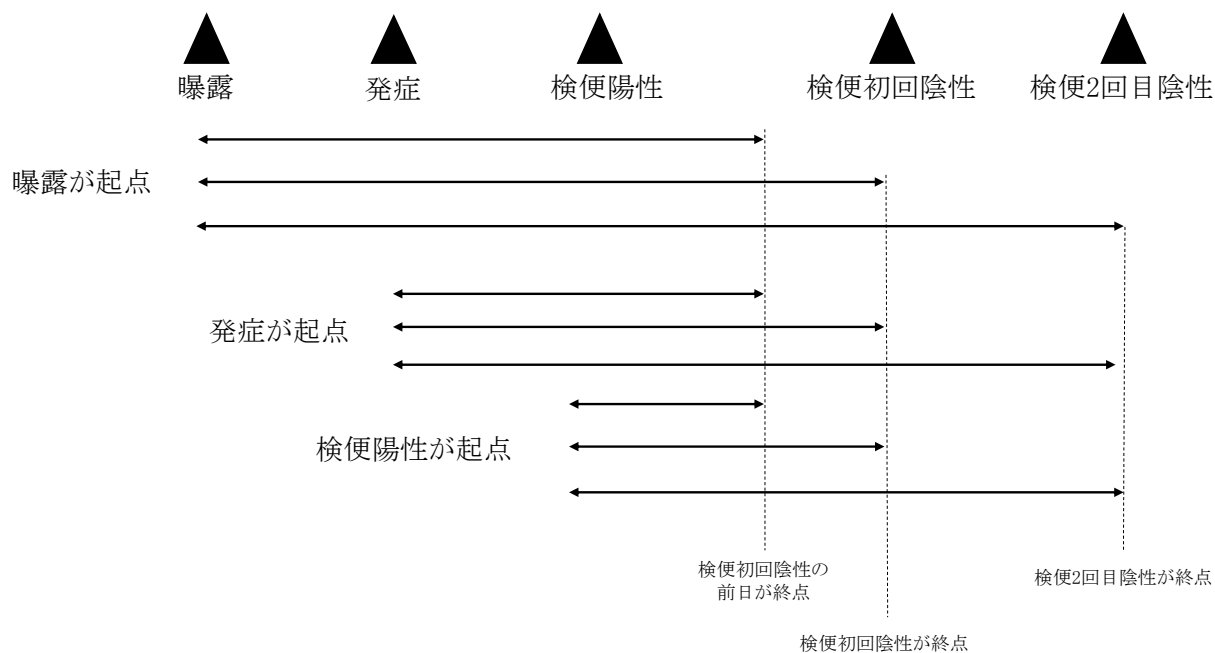
表 3. 結果(1)

No.	出版年	著者	発症状況	年	都道府県	人数(人)	年齢(歳)	性別	症状有無	血清型	志賀毒素	抗菌薬投与有無	整腸剤投与有無
1	2001	駒井ら	アウトブレイク	1999	北海道	64	-	-	無	O26	Stx2	有29人, 無35人	-
2	2000	高尾ら	アウトブレイク	1997	岡山	86	中央値53(14-96)	男40人 女46人	有59人	O157	Stx1(9人), Stx1+Stx2(74人), 不明(3人)	有83人, 無3人	有29人, 無50人
3	2005	福島ら	孤発例	2004	埼玉	1	2	女	有	O157:H7	Stx1+Stx2	無	有
4	2001	木村ら	職業検診	1997	石川	6	-	-	無	O26(2), O91(2), O103(1), 型別不能(1)	Stx1	有	-
5	2011	角谷ら	孤発例	2011	北海道	1	2	男	-	O26:H11	-	有	-
6	2006	三浦ら	孤発例	2004	秋田	1	72	女	有	O157	Stx1+Stx2	有	-
7	2018	北ら	孤発例	2018	栃木	1	27	男	有	O157	Stx1	有	-
8	2004	菊地ら	孤発例	2003	埼玉	1	1	-	-	O157:H7	Stx1+Stx2	有	-
9	1997	原ら	孤発例+アウトブレイク	1996	東京	21	6-62	-	-	O157(18), O111(2), O128(1)	Stx1(5人), Stx2(7人), Stx1+Stx2(9人)	有10人, 無7人, 不明3人	-
10	2019	江口ら	孤発例+アウトブレイク	2019	神奈川	16	中央値13(2-83)	男7人 女9人	-	O157(10), O26(3), O111(2), O146(1)	-	無	-
11	1999	高尾ら	アウトブレイク	1997	岡山	86	平均53(14-96)	男40人 女46人	有27人	O157	-	-	-
12	2011	石田ら	アウトブレイク	-	三重	23	-	-	-	O157	-	有	-
			アウトブレイク	-	三重	154	-	-	-	O157	-	無	-
13	2000	垣田ら	孤発例	2000	京都	1	10	男	有	O157	-	有	-
14	2008	富田ら	孤発例	2005	愛媛	5	-	男2人 女3人	有3人	O26	Stx1	-	-
15	2002	川合ら	アウトブレイク	2002	北海道	12	-	-	有3人	O26	Stx1	-	-
			アウトブレイク	2002	北海道	36	-	-	有17人	O26	Stx1	-	-

表 4. 結果(2)

No.	出版年	著者	抗菌薬投与有無	排菌期間	排菌開始日の定義	排菌終了日の定義
1	2001	駒井ら	有29人, 無35人	発症3日以内抗菌薬内服:3~35日 発症4日以上抗菌薬内服:9~32日	毒素が確認された検体の採便日	菌陰性が確認された検体の採便日の前日
2	2000	高尾ら	有83人, 無3人	中央値20日	曝露日から	不明
3	2005	福島ら	無	34日	発症日	初回検便陰性確認日
4	2001	木村ら	有	「半月後の2回目検査で全員陰性」	-	-
5	2011	角谷ら	有	3ヶ月	-	-
6	2006	三浦ら	有	7日	発症日	初回検便陰性確認日
7	2018	北ら	有	6日	発症日	初回検便陰性確認日
8	2004	菊地ら	有	58日	初回陽性日	初回検便陰性確認日
9	1997	原ら	有10人, 無7人, 不明3人	中央値7.8日(4-20日)	毒素陽性が確認された検体の採便日	菌陰性が確認された検体の採便日の前日
10	2019	江口ら	無	中央値4.5日(0-38日)	発症日	陽性検体の最終採取日
11	1999	高尾ら	-	中央値20日(無症状病原体保有者 21日, 有症状者 19日)	曝露日	陰性化初回確認日
12	2011	石田ら	有	中央値21(最長21)	曝露日	2回連続で陰性化が確認された初回検便検査の検体採取日
			無	中央値26日(最長55日)	曝露日	2回連続で陰性化が確認された初回検便検査の検体採取日
13	2000	垣田ら	有	「約3週間」	-	-
14	2008	富田ら	-	中央値10日(7-15日)	発症日	陰性確認の初回検査日
15	2002	川合ら	-	「全員陰性確認まで48日」	-	-
			-	「全員陰性確認まで44日」	-	-

図. 定義による排菌期間の相違



<参考文献>

1. 駒井恵美子. 腸管出血性大腸菌感染症o26集団発生について. 公衆衛生. 2001:65(11): 849-853.
2. 高尾 総司. 腸管出血性大腸菌o157感染者における菌陰性化に要する期間についての検討. 岡山医学会雑誌. 2000:112(3): 75-84.
3. 福島 浩一ら. 長期排菌中に2種類のベロ毒素型を認めた腸管出血性大腸菌感染症の一症例. 医学検査. 2005:54(12): 1502-1507.
4. 木村 晋亮ら. 健常者糞便中のBeutin血液寒天培地溶血株の消長からみたベロ毒素産生性大腸菌(VTEC)排菌期間の推定. 予防医学ジャーナル. 2001:07(367): 7-10.
5. 角谷 不二雄ら. (2011). 3ヵ月間ベロ毒素陽性の病原性大腸菌o26が便培養から検出された2歳男児例." 日本小児科学会雑誌.2011.115(6):1086-(76).(学会抄録)
6. 三浦 喜子ら. O-157の一例. 由利組合総合病院医報. 2006.03(18):235-237.
7. 北 嘉昭ら. Ct上特徴的な腸管壁の肥厚を呈した腸管出血性大腸菌o-157腸炎の1例. 日本病院総合診療医学会雑誌. 2018:14(3): 236-237.
8. 菊地 孝司ら. 腸管出血性大腸菌o157感染における排菌期間延長の一例. 医学検査. 2004:53(4): 705.(学会抄録)
9. 原 綾子. 腸管出血性大腸菌感染症における病原体保有者の経過. 東京都衛生局学会誌. 1997:04(98): 326-327.
10. 江口 麻樹ら. 腸管出血性大腸菌感染症届出患者における便中の菌排出期間に関する検討 川崎市川崎区. 神奈川医学会雑誌. 2019:46(2): 260.
11. 高尾 総司ら. O-157感染者における便中菌陰性化に要する期間. 日本公衆衛生学会総会抄録集. 1999:10: 680. (学会抄録)
12. 石田 るい子ら. 腸管出血性大腸菌o157集団発生事例における菌陰性化に要する期間につい

- での検討. 日本公衆衛生学会総会抄録集. 2011:10: 389. (学会抄録)
13. 垣田 博樹ら. 長期間にわたって乏尿,血便,腸管出血性大腸菌o157の排菌が続いた溶血性尿毒症症候群の1例. 日本小児科学会京都地方会会報. 2000:31(3): 6. (学会抄録)
  14. 富田 直明. 愛媛県東部地域のa市に発生した腸管出血性大腸菌o26感染事例. 日本公衆衛生雑誌. 2008:55(3): 163-169.
  15. 川合 常明ら. 集団感染事例における腸管出血性大腸菌o26分離培養法の検討. 札幌市衛生研究所年報. 2002:11(29): 70-75.
  16. 厚生省保健医療局結核感染症課通知. 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. 健医感発第43号. 1999年3月30日.
  17. 国立感染症研究所. <特集>腸管出血性大腸菌感染症 2020年3月現在. 病原微生物検出情報 Infectious Agents Surveillance Report (IASR). 2020:41(5).
  18. 厚生労働省. 保育所における感染症対策ガイドライン (2018年改訂版) . 2018.  
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11900000-Koyoukintoujidoukateikyoku/0000201596.pdf> (2021年3月30日アクセス)
  19. 厚生労働省. 大量調理施設衛生管理マニュアル. 食安発1022第10号. 2013年10月22日.
  20. 文部科学省. 学校給食衛生管理基準. 文部科学省告示第64号. 2009年3月31日.