

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2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。2020年のEHEC感染症の疫学調査では、新型コロナウイルス感染症発生の影響が注目された。他の流行性疾患と異なり、年間をとおした患者数は大きく減少することなかった。これは、本疾患の主要な感染経路が汚染された食品による経口感染であることを確認する傍証と考えられた。その一方で、初回の緊急事態宣言発令時に検出数の減少が確認され、EHECの感染伝播は人の行動様式に影響をうけていることも確認された。これらの事から、現行のEHEC感染症に対する隔離や陰性確認を含めた対応は概ね妥当である一方、改善の余事があると類推された。その妥当性を検証する目的で、国内外のエビデンスの系統的レビューを開始し、一般的な排菌期間が2-3週間であるなかでばらつきがあり、また一部遷延する患者群がいることが確認された。この排菌期間の長短に関わる要因については分析が不十分である。また、保健所において、抗菌薬投与により排菌期間が短縮する可能性についての疫学検討を計画した。更に、菌株の遺伝子学的解析により、病原性や感染伝播のリスクは菌株ごとに異なる可能性があり、対応を個別化する必要性が考えられた。これらの事から、排菌が長期化する患者への個別対応の検討が必要と考えられた。

研究分担者

康安全研究所)

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

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）」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。

B. 研究方法

本研究では以下の 4 つの調査研究を行っている。

- ① 腸管出血性大腸菌感染症の発生状況
- ② 排菌期間に関する先行研究調査と国外の EHEC 保菌者に対する陰性化確認方法の調査
- ③ 国内保健所・地方衛生研究所を軸とした排菌期間に関する前方視的検討
- 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 腸管出血性大腸菌感染症の発生状況（2020 年）

腸管出血性大腸菌感染症の NESID への届出は、2020 年は 3088 件、うち有症状者は 1985 件（64%）であった。例年と比較すると少ないが、他の流行性疾患と異なり大幅な減少にはならなかった。この事は、同感染症がヒトの接触を介した伝播ではなく、汚染された食品を介して獲得されることを示唆すると考えられた。その一方で 2020 年は

夏前に発生が激減したタイミングがあったが、これは緊急事態宣言が発令された影響があったものと考えられた。夏の発生状況は例年よりは低い、秋～冬にかけては例年よりも多かった週もあった。ヒトの行動の変化が腸管出血性大腸菌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。2020 年はこれまで 64 件の HUS 発症の報告がされている。2020 年の病原体サーベイランスから見た腸管出血性大腸菌検出例の血清型は O157 が多く、ついで O26、O103、O111、O91 であった。症状としては下痢・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。腹痛・血便が多かったのは O157 が群を抜いていた。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。O91 などは無症状が大半であった。

- ② 排菌期間に関する先行研究の系統的レビュー 系統的レビューに先立ち、候補となる 274 文献中 27 件について 2 名の専門医による scoping review をおこなった。

自然経過	排菌期間の中央値は 2-3 週、小児では中央値が 1 か月に及んだ。全体として 1-2 割の患者群で 1 か月以上無症候性の排菌や間欠的な排菌を認めた。
抗菌薬の効果	抗菌薬の投与により排菌が短縮する可能性が複数の検討により確認されている。アジスロマイシン投与群における長期排菌 (>28 日)は 1/22(4.5%)であったのに対して、非投与群では 35/43(81.4%)と有意に少なかった。
2 次	長期排菌者における家庭内における伝播事例は確認されたが、比較的少なかった。

感 染	た。
病 原 体 因 子	長期排菌事例で菌株に変異あるいは志賀毒素の消失が認められた。

これをうけ、検索に用いるべきキーワードやアウトカムの再定義を行い、PROSPERO登録をおこない、複数の文献データベースにおいて検索を行い、3079件の文献がヒットした。令和3年度は系統的レビューの完了と研究論文としての出版を目指す。

③ 保健所を対象とした EHEC 保菌者の排菌期間に関する後方視的検討

EHEC 感染症患者において長期にわたる排菌に関与する因子を検討することを目的とした。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。

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

EHEC 関連 HUS による死亡症例の分離株を検討した。市販の O 抗血清に反応せず、全ゲノムシーケンスにより OX18:H2 系統であることと、病原遺伝子を有する事が確認された。同様に O 抗血清に反応しない 14 株について OX18 系統であることが判明した。伝播経路や感染源の特定のために、Og/Hg typing を含む遺伝子型の特定や全ゲノムシーケンスの重要性を改めて認識することとなった。

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。

今回の調査により、EHEC 保菌者の排菌期間の中央値 20~30 日と報告しているものが多いが、数カ月に渡る長期排菌例も一定割合で存在することが知られ、特に小児

において注意が必要であることが確認された。

国内の疫学データからは、腸管出血性大腸菌感染症の発生数の減少幅は、他の流行性疾患と比べると少ない事が明らかとなった。食肉や生鮮食品を介した経口感染の汚染源はヒトより動植物の影響が高いことが想定された。その一方で、緊急事態宣言による人流抑制は感染者数の減少に寄与したこともあり、ヒト-ヒト間の伝播も一部関与していることが考えられ、無視はできないものである。国内からも陰性化が確認された患者を起点とした二次伝播の報告や、長期排菌例の報告を認めている。

このような、例外的な事例についての対応として、抗菌薬投与の是非が以前より検討に上がってきた。我々の調査および過去の文献検討から抗菌薬投与により有害事象なく、排菌期間の短縮が得られることが考えられた。投与中止後の排菌状態については不明な点があり、今後の検討課題と考えられた。

従来、血清型による病原性の違いが指摘されており、国外からは排菌期間の長期化に特定の遺伝子の存在、および欠損が関与している可能性が指摘されている。このことは、排菌をしている患者においても、菌株の分析によりリスクを層別化できる可能性を意味しており、隔離期間を検討する上で重要な知見であると考えられた。

E. 結論

腸管出血性大腸菌感染症の一般的な排菌期間である 2-3 週を超えて排菌が続く患者を対象とした抗菌薬による介入検討および菌種による個別のリスク評価の必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表 :

1. Taniyama Y, Shoji K, Hashimoto M, Ishiguro A, Miyairi I. Impact of the 3-day rule for stool culture in a children's hospital. *Pediatr Int.* 2020 Feb;62(2):246-247.

2. 学会発表 :

1. Myojin S, Pak K, Sako M, Kobayashi T, Takahashi T, Sunagawa T, Igarashi T, Miyairi I. Antibiotic treatment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* related gastroenteritis and the risk of hemolytic uremic syndrome: a population based matched case-control study in Japan. ID WEEK 2020.10.21
2. 明神翔太, 朴慶純, 高橋啄理, 佐古まゆみ, 小林徹, 砂川富正, 五十嵐隆, 宮入烈
腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究第 52 回日本小児感染症学会総会学術集会 大阪 2020.11.7
3. Lee K, et.al., Whole-Genome Sequencing of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* OX18 from a Fatal Hemolytic Uremic Syndrome Case. *Emerg Infect Dis.* 2021 May;27(5):1509-1512.

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