

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