

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)