

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