

201123040A

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

我が国における一類感染症の患者発生時に備えた診断・治療・予防等の
臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 康幸

平成24（2012）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

我が国における一類感染症の患者発生時に備えた診断・治療・予防等の
臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究 ----- 1

加藤 康幸

(資料)

- ・ 一類感染症ワークショップ公開セミナー ポスター
- ・ 第8回国際感染症セミナー ポスター

II. 分担研究報告

1. ウイルス性出血熱に対する治療・曝露後予防の手引き作成 ----- 11
西條 政幸

(資料) ウイルス性出血熱の疫学・病原体・臨床像 (抄)

2. 一類感染症の検査診断の手引き作成 ----- 19
森川 茂

(資料) ウイルス性出血熱検査マニュアル

3. 一類感染症の積極的疫学調査の手引き作成 ----- 29
中島 一敏

4. 職業感染防止の手引き作成 ----- 35
吉川 徹

(資料)

- ・ ウイルス性出血熱を含む一類感染症の臨床的対応における職業感染予防の
ための个人防护用具(呼吸用保護具を含む)の取り扱いと労務管理の手引き
- ・ 一類感染症の臨床的対応 スタッフの健康管理・労務管理の課題
- ・ 一類感染症ワークショップ 呼吸器保護具演習手順

5. 一類感染症の臨床的対応の教育プログラム開発 ----- 71
足立 拓也

(資料)

- ・ 出張報告書
- ・ 一類感染症ワークショップ テキスト
- ・ 一類感染症ワークショップ プレ・ポストテスト, 実習チェックリスト結果
- ・ 一類感染症ワークショップ 参加者アンケート結果

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 255

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 256

我が国における一類感染症の患者発生時に備えた診断・治療・予防等の臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究

研究代表者 加藤 康幸 国立国際医療研究センター国際疾病センター国際医療支援室医長

研究要旨 一類感染症が我が国で発生する状況として最も可能性が高いと想定される海外渡航者におけるウイルス性出血熱患者の発生に焦点をあて、診断・治療・予防等の臨床的対応及び積極的疫学調査の手引きを作成するのが本研究班の主要課題である。本年度は、文献レビューや国内外専門機関の視察等を通じて、手引き原案の作成を行った。疑い患者のリスク評価法、提供する医療内容、医療従事者の労務管理等において課題が指摘された。また、ウイルス性出血熱の鑑別診断として最も重要なマラリア迅速診断検査試薬の臨床性能試験も行った。第一種感染症指定医療機関の医師・看護師を対象とした実践的な研修会に国外専門家を招聘するなど、国内外の関連機関のネットワーク構築も目指して多面的な活動を行った。

研究分担者

- ・ 西條 政幸
国立感染症研究所ウイルス第一部 部長
- ・ 森川 茂
国立感染症研究所ウイルス第一部 室長
- ・ 中島 一敏
国立感染症研究所感染症情報センター
主任研究官
- ・ 吉川 徹
労働科学研究所 副所長
- ・ 足立 拓也
東京大学医学教育国際協力研究センター
客員研究員
(前 公立阿伎留医療センター内科医長)

に厚生労働省の監修で消毒と滅菌、感染症患者の搬送、新しい感染症病室の施設計画に関するガイドラインが刊行されているが、医療機関における診断・治療・感染防止などの臨床的対応、および積極的疫学調査に関する手引きは存在しない。一類感染症患者(疑い例を含む)を各都道府県の第一種感染症指定医療機関で診療するという現行の体制下で各地域に専門家を維持することは困難であり、患者発生時やそれに備える際に現場で参照できる手引きや同機関のネットワークの早急な整備が必要である。また、国の感染症予防指針では、第一種感染症指定医療機関の医療関係者を対象とした研修会の充実がうたわれており、新たにこれらのプログラムを開発することも求められている。さらに、一類感染症患者の診療において、我が国で稼働されている高度安全研究施設がないという問題点についても臨床的側面から検討する必要がある。

本研究班では、一類感染症(とくに、VHFであるエボラ出血熱、マールブルグ病、ラッサ熱、南米出血熱、クリミア・コンゴ出血熱)の患者が発生した場合の臨床的対応、および積極的疫学調査に関して国の専門家レベルでの手引き(第一種感染症指定医療機関の医療関係者や保健所職員を主な対象)を初めて作成するとともに、一類感染症

A. 研究目的

平成11(1999)年に感染症法が施行されて以来、我が国で一類感染症患者の発生報告はない。しかし、欧米では少なくともこの間に11例のウイルス性出血熱(以下、VHFとする)の発生が報告されている。いずれも海外旅行者が常在地で罹患した症例で、我が国においても一類感染症の発生状況として最も可能性が高いと考えられる。これまで

に関する医療関係者向け研修プログラムを開発する。さらに、第一種感染症指定医療機関のネットワークを作り、我が国における輸入感染症全般の医療・公衆衛生体制を強化しようとするところに特徴がある。研究成果は、VHFに限らず、SARSや鳥インフルエンザ（H5N1）など致死率の高い感染症にも応用できる内容になると考えられ、我が国の感染症対策に資することを目的とする。

B. 研究方法

診断・治療・予防等臨床的対応の手引き作成

第1回（6月開催）および2回（9月開催）の班会議で検討し、一定の手続きを踏まえた合意形成（Formal Consensus Development）より、臨床的対応の手引きをまとめることとした。班員を中心に国外ガイドラインの参照、関連論文の検討、国内外関連機関の視察を通じて手引きの素案を作成し、ワークショップを開催するなどして、外部専門家の意見を反映させ、平成25年中（研究2年目）に公表（インターネットおよび書籍として刊行）することを目標に作業を進めた。

手引きの内容は、一類感染症として我が国で最も発生する可能性が高いと考えられる海外旅行者におけるVHFの発生に重点を置くが、マラリアなどの輸入感染症や鳥インフルエンザ（H5N1）の診療にも役立つようにする方針とした。対象は、感染症指定医療機関・救命救急センターなどの医療従事者、保健所・検疫所など衛生行政部門に勤務する職員とすることとした。

項目は、VHFの疫学・病原体・臨床像、海外帰国者における発熱疾患のリスクアセスメント、検査診断、治療、院内感染防止策、職業感染対策、広報、医療従事者のトレーニングとした。法令、国外ガイドラインなどを関連資料として、収録することとした。編集は先行する厚生労働省監修のガイドラインを出版している株式会社へるす出版に依頼することとした。

国外視察にあたっては、VHFの検査、臨床的対応の分野で世界を牽引している欧州連合の関連機関に重点を置くこととした。欧州感染症ネットワーク（EUNID）の係者を通じて、英国健康危機管理庁（HPA; Health Protection Agency）の訪問、ロイヤルフリー病院（英国で唯一VHF患者の診療を担当することが指定されている医療機関）からの専門家招聘を計画した。また、クリミア・コンゴ

出血熱の常在地があり、患者数が増加しているトルコ共和国の医療機関訪問も計画した。

国内の第一種感染症指定医療機関は、政令指定都市を中心に公立の旧伝染病院であることが多く、班員の中でも勤務経験のある者がいる。しかし、近年、地方では公立病院の経営危機等を背景に、独立行政法人化した大学病院が指定を受ける事例も増えている（群馬、岡山、広島、徳島、長崎、沖縄）。この動向も踏まえて、徳島大学病院を視察する計画を立てた。

マラリア迅速検査試薬の臨床性能試験

マラリア常在国に滞在後7日以上経過してから38℃以上の発熱が出現し、国立国際医療研究センター病院を受診した患者（38℃以上の発熱を認めたが解熱後48時間以上経過していない患者を含む）のうち、迅速キットの臨床性能試験に同意の得られた方を対象とした。患者血液は、迅速キット（Binax Now Malaria:アリーアメディカル社）、および2名以上の熟練した研究者（国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部）による末梢血薄層塗抹標本の鏡検に使用され、マラリアの診断が行われた。非熱帯熱マラリアと診断された症例では原虫種確認のため、不一致例では確定診断のため、PCR検査も行われた。

積極的疫学調査の手引き作成

医学研究文献データベースのPubMedを用い、1973年から2009年までに発表された文献から、ebola hemorrhagic fever, marburg hemorrhagic fever, lassa fever, guideline, epidemiological survey, epidemiological investigation, field investigation, field epidemiological investigation, systematic review, active surveillanceのキーワードを組み合わせ、文献検索を行った。また、主要先進国の公衆衛生機関のVHF対応のガイドラインを検索し、とくに接触者のリスク分類、曝露後予防処置について調査した。

また、2011年10月26日～11月5日に、独国ロバート・コッホ研究所、欧州疾病管理センター（ECDC）、スウェーデン国立感染症制御研究所、WHO本部、2012年1月16日～1月22日に、英国HPA、ロイヤルフリー病院、マンチェスター大学の視察を行い、VHF発生時の疫学調査手法に関する情報を収集した。

職業感染防止の手引き作成

VHF 患者の診療における個人防護具 (Personal protective equipment; PPE) について、米国 Institute of Medicine, 労働安全衛生庁, 英国危険病原体諮問委員会 (ACDP) の文書から、その役割と使用方法を中心に論点整理を行った。また、徳島大学病院, 東京検疫所における模擬訓練を視察し、現状と課題を整理した。これらの知見を基に、フィットテスト研究会 (代表吉川徹, 事務局労働科学研究所) の協力を得て、医療従事者向けの呼吸器保護具研修プログラムの開発を行なうこととした。

また、研究班による医療従事者研修会への参加者を対象に、準備状況や課題などについて、質問紙調査を実施した。質問項目は、(1)呼吸器保護具について、(2)保護衣について、(3)サージカルマスク等について、準備物品、数量、管理体制などについて回答を求めた。調査票は研修会に参加した当日に配布し当日回収した。

一類感染症の臨床的対応の教育プログラム開発

文献検索および VHF 対応医療機関の視察を行い、欧米における VHF 対応の先行プログラムを比較検討した。その後、国内研修プログラムを作成し、第一種感染症指定医療機関の医療従事者を対象にパイロット研修を実施することとした。参加者は一類感染症患者の診療に関わることが想定される医師、または看護師を公募とし、全国の第一種感染症指定医療機関 38 施設の院長あてに案内を送付した。研修前後の多肢選択問題テストや実習の際のチェックリストにより受講者の到達度評価を行うこととした。

倫理面への配慮

国立国際医療研究センターで実施されたマラリア迅速検査試薬の臨床性能試験では、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、同センター倫理審査委員会で承認を得た。症例の登録は、書面による同意を患者から取得した上で行った。連結可能匿名化された患者情報は同センターで厳重に管理された。

C. 研究結果

診断・治療・予防等臨床的対応の手引きの作成

VHF の疫学・病原体・臨床像, 検査診断の部分

について、手引き案を作成した。検査診断では、検査法の詳細ではなく、疑い患者発生時に検査診断までの流れ、およびその結果により必要となる手続き等が統括的に理解できるよう努めた。とくに検体の搬送にあたっては、WHO の「感染性物質の輸送規則に関するガイドライン」に準じ、国連規格カテゴリー A 容器を使用することを明確にした。

2011 年 7 月 10 日から 16 日まで、トルコの首都アンカラ, CCHF 常在地に位置する黒海沿岸のサムスンにおける三次医療機関 (アンカラ教育研究病院, アンカラ・アタチュルク教育研究病院, オンドクズマイズ大学) を視察した。現地医師の指導の下, CCHF 症例を 10 例経験した。CCHF では出血症状が軽度な症例が多く、発熱, 頭痛, 筋肉痛が主症状であり、感染対策では血液・体液曝露の防止が最も重要であることが確認できた。

医療関係者, 公衆衛生行政担当者への啓発活動として、厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業の 2 つの研究班「バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法と標準化に関する研究」「現在、国内で分離・同定できないウイルス性出血熱等の診断等の対応方法に関する研究」と共催で、公開セミナー：ウイルス性出血熱 世界の現状と我が国の臨床的対応を考える (平成 24 年 3 月 10 日) を開催した。また、独立行政法人国立国際医療研究センターと、第 8 回国際感染症セミナー：健康危機管理に際して、労働者の安全と健康をどのように守るか? (平成 24 年 3 月 12 日) を共催した (参考資料)。

マラリア迅速検査試薬の臨床性能試験

2011 年 4 月から 2012 年 3 月までに 56 例 (中央年齢 34 歳, 男性 38 例, 日本人 49 例) の発熱のある海外旅行者が本試験に登録され, 14 例 (25%) のマラリア (熱帯熱マラリア 10 例, 三日熱マラリア 3 例, 四日熱マラリア 1 例) が診断された。迅速キット (BinaxNOW Malaria) の感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率はそれぞれ 100 (95% 信頼区間: 76.8-100), 100 (91.6-100), 100 (76.8-100), 100 (91.6-100) %であった。

積極的疫学調査の手引き作成

PubMed 検索にて 279 件の文献を得て、最終的に

19 件の論文を評価した。また、国外専門機関が公表する 7 編の英文ガイドラインを入手した。2000 年以降に欧米で発生した輸入 VHF の事例報告（ラッサ熱 6 例，マールブルグ病 2 例）も検討した。なお，世界保健機関（WHO）は，アフリカの流行地における VHF 対応のガイドラインを米国 CDC と共著で公開しているが，先進国の輸入症例を想定した疫学調査のガイドラインは存在しなかった。

各国のガイドラインによって接触者の分類や管理方法に相違が認められた。2009 年に英国で発生した輸入ラッサ熱事例では，高リスク，低リスク，リスクなしの 3 分類となり，ドイツ，オランダでも同様の方針がとられている。

ラッサ熱患者の接触者に対するリバビリンの予防投与に関しては，欧州各国で異なる対応が取られている。リバビリンの予防投与が開始された場合でもその完了は困難なことが多い。リバビリンの予防投与はその効果が明らかではないものの，予想される効果や副作用等の説明を接触者に十分行った上で，使用の選択機会を与えることで意見の一致が見られている。

航空機内での VHF 患者との接触者で二次感染はこれまで確認されていないため，感染伝播リスクは非常に低いと考えられている。しかし，ECDC によるガイドラインでは，疾患の重篤度を考慮した場合，患者の前後左右の座席を利用して乗客や患者の排泄物や体液に接触した者は監視の必要性があると記載されている。

欧州内では，加盟国に VHF 疫学調査の主体は任されている。英国では国レベルの機関である HPA が，詳細な渡航歴，現病歴，臨床経過等の詳細な情報から VHF 疑い患者のリスク評価を行っているが，ドイツでは対応が州政府に委ねられている。

職業感染防止の手引き作成

VHF を含む一類感染症の臨床的対応における職業感染予防のための个人防护用具（呼吸用保護具を含む）の取り扱いと労務管理の手引き（案）を作成した。

また，90 分の呼吸防護具の装着トレーニングプログラムを開発し，研究班による医師・看護師向けのパイロット研修で実施した。第一種感染症指定医療機関では，呼吸用保護具の準備状況は進んでいるが，器材の選定基準や準備物品の把握，フ

ットテスト用の器材の準備等が進んでいない施設もあることが確認された。

一類感染症の臨床的対応の教育プログラム開発

WHO と米国 CDC の共同出版によるアフリカ諸国向け VHF 診療マニュアル（1998），EUNID による研修カリキュラム（2007）を参照した。また，米国の VHF 対応病院であるセントパトリック病院（モンタナ州）における職員研修を視察し，1 日半の研修プログラムを作成した。従来型の講義だけでなく実習を組み合わせることで受講者の主体的参加を促すとともに，様々な事態への対応力を強化するため仮想シナリオを用意して参加者間で検討する構成とした。

この研修プログラムを基にパイロット研修（一類感染症ワークショップ）を研究班で平成 24 年 3 月 10・11 日に開催した。全国 25 施設から 53 名の応募があり，最終的に 9 施設（福島県立医大，群馬大，成田赤十字，都立駒込，都立墨東，新潟市民，大阪市立総合，日赤和歌山，徳島大）から医師 10 名，看護師 14 名の参加を得た。

研修前後の多肢選択問題テスト比較により，医師・看護師いずれも学習効果が確認され，チェックリストにより，実習部分の技術習得が確認された。また，終了時アンケートにより，研修内容について受講者の高い満足度が示された。

D. 考察

本研究班で作成中の VHF に関する診断・治療・予防等臨床的対応の手引きは，この分野での標準参考書になることが期待される。今年度は，班員により各分野における論点の洗い出しが行われた。諸外国のガイドラインを参照するが，とくに 2012 年中に改訂が予定されている英国 ACDP によるガイドラインは本研究班の手引きにおいても最も参考となるものである。英国が VHF 対応医療機関を全国 2 カ所に行っている点などは，我が国の医療体制と大きく異なるが，発熱のある渡航者や接触者のリスク評価などでは導入できる部分も少なくないと考えられた。国レベルでの少数の専門家によるリスク評価を重視する姿勢は，VHF のような稀少疾患においては有効と考えられ，本研究班でも国内専門家リストの作成など手引きに反映させていく予定である。

視察を通じた欧州における関連機関との人的交

流は成果が大きかったと考えられ、とくに英国から EUNID の指導者であるバーバラ・バニスター先生を本研究班のワークショップに招聘したことは意義があった。実際の VHF 症例の経験に基づく講演やコメントは得ることが多く、本研究班で作成中の手引き作成にも大きく貢献したと考えられる。今後もまた、欧州とアジアの架け橋に位置するトルコでは CCHF 症例を首都の近代的な医療機関で経験することができる。厚生労働省は第一種感染症指定医療機関の医師を対象に国外研修（一類感染症等予防・診断・治療研修）を主に開発途上国で開催しているが、視察したトルコの医療機関は、実際の一類感染症の患者を我が国と同じような医療環境で経験することができるため、研修を行う場所としてふさわしいと考えられた。

VHF は初期症状から本疾患を疑うことはかなり難しい。罹患率は、サハラ以南アフリカへの渡航者の 1 万人に 1 名以下とする報告もあり、検査診断で陽性となっても疑陽性である可能性が高い。検査診断は行政検査として行われるが、医師の疑似症という診断は患者への入院勧告（措置）につながるため、慎重に判断する必要がある。このため、検査診断をどのように進めるかといった、疑い患者のリスク評価の標準手順について、関係者（医療機関、公衆衛生部門）で合意を得ておく必要がある。欧米でも VHF は初診後 1 週間以上経過してから診断される症例も多いが、我が国でこのような場合、関係者や国民（メディア）から、医療機関の診断の遅れととらえられる懸念もある。一般国民を含めた関係者のリスクコミュニケーションも重要な課題と考えられ、今後検討する予定である。この他にも、就労にあたっての法的課題、曝露後発症予防、就労管理、職員のメンタルケアなど職業感染の点でも検討すべき課題が多い。また、致死的な VHF の患者に、職業感染のリスクが増大する医療行為（第一種感染症病室内での集中治療など）を制限してよいかなど倫理的な検討を有する課題もある。

VHF の鑑別診断にあげられるマラリアは、最も頻度が高く、有効な治療薬があることから、迅速な診断と治療が要求される疾患である。標準診断法の末梢血塗抹標本の鏡検は熟練した技術を要するため、簡易な補助診断法が求められている。本研究班で評価した迅速診断試薬は優れた感度・特異度を有し、スライドグラスによる切創事故など

血液曝露による職業感染防止上も優れていると考えられた。海外渡航者でマラリアに次いで頻度の高いデング熱の迅速検査試薬も海外では市販されていることから、評価を 2 年目以降に行う予定である。

現在、国によって提供されている一類感染症に関する医療関係者向け研修会は、厚生労働省による医師向け国外研修のみと考えられる。本研究班で行ったパイロット研修には、第一種感染症指定医療機関から多数の応募があり、国内研修会のニーズは高いと考えられた。特に、看護師も対象とした全国規模の VHF に関する研修会は感染症法施行後初めての機会と考えられた。全国規模の研修会はネットワーク構築上も有意義と考えられ、行政施策として継続的に実施されることが望ましいと考えられた。

国の専門家会議等が設置されている新型インフルエンザに比べて、一類感染症の臨床的な対策には十分な関心が払われて来なかった可能性がある。また、バイオテロ等の関連する研究成果が一類感染症の患者発生時に対応する第一線の医療機関に届いていない可能性もある。バイオテロ研究班と共催で公開セミナーを開催したが、厚生労働科学研究費補助金においても、複数の関連する研究班の活動をコーディネートするような活動が望まれる。本研究班での成果が、一類感染症の臨床的対応において、議論の活性化につながることを期待するものである。

E. 結論

国内で VHF 患者が発生した際に適切な医療を提供するため、具体的な診断・治療・予防等の臨床的対応および積極的疫学調査の手引きを作成するほか、医療関係者の研修プログラム開発、国内外関連機関とのネットワーク構築、マラリアの未承認検査試薬の評価など、着実に成果をあげつつある。国際化の時代における日本国民の健康危機管理のために寄与するものと期待される。

F. 健康危険情報

ヒトへの感染は確認されていないが、スペインで死亡したユピナガコウモリから新種のフィロウイルスが同定され、Lloviu ウイルスと命名された。当該コウモリは日本にも生息する。また、エボラ出血熱と南米出血熱の病原体として、新たにブン

ディブギョエボラウイルスとチャパレウイルスが1種特定病原体に指定された。ラッサ熱様の新興ウイルス性出血熱が発生し新種アレナウイルスであるルジョウイルスが同定された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ujiie M, Moi ML, Kobayashi T, Takeshita N, Kato Y, Takasaki T, Kanagawa S. Dengue virus type-3 infection in a traveler returning from Benin to Japan. *J Travel Med*, accepted
- 加藤康幸, 狩野繁之. 感染症サーベイランスそれぞれの機関が果たす役割 (医療機関). *臨と微生物* 38:317-20, 2011
- 加藤康幸. 新たに4類感染症に追加されたチクングニア熱. *Medical Technology* 39:647-8, 2011
- Kennedy JS, Gurwith M, Dekker C, Frey SE, Edwards KM, Kenner J, Lock M, Empig C, Morikawa S, Saijo M, Yokote H, Karem K, Damon I, Perlroth M, Greenberg RN. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. *J Infect Dis* 204:1395-1402, 2011
- Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, Omatsu T, Ikegami T, Alviola P, Ueda N, Iha K, Fujii H, Ishii Y, Fukushi S, Saijo M, Kurane, I Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Morikawa S. Reston Ebola Virus Antibodies in Bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis* 17:1559-1560, 2011
- Abe M, Ito N, Sakai K, Kaku Y, Oba M, Nishimura M, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Sugiyama M, Mizutani T. A novel sapelovirus-like virus isolation from wild boar. *Virus Genes* 43:243-248, 2011
- Fukushi S, Nakauchi M, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *J Virol Methods* 180:68-74, 2012
- Arai S, Gu SH, Baek LJ, Tabara K, Bennett SN, Oh HS, Takada N, Kang HJ, Tanaka-Taya K, Morikawa S, Okabe N, Yanagihara R, Song JW. Divergent ancestral lineages of newfound hantaviruses harbored by phylogenetically related crocidurine shrew species in Korea. *Virology*, 2012, in press
- 吉川徹. 医療従事者を守るための職業性感染対策. *感染症* 239:1-11, 2011
- 吉川徹, Ndayongeji P, Nuwarugira JB, Bukuru M, 田制弘, 阿部一博, 小木和孝. アフリカ・ブルンジ共和国の保健医療施設における参加型労働環境改善 (PAOT-5S/TQM) 活動のインパクト. *産衛誌* 53:275-276, 2011
- 吉川徹, 田制弘. アフリカの診療所・病院における5S-KAIZEN-TQMと参加型職場改善活動の成果. *労働の科学* 67:50-54, 2012
- 太田寛, 矢内勝, 吉川徹. 広がる良好実践: 被災地で呼吸用保護具の適正使用に関するセミナーを開催. *労働の科学* 66:492-495, 2011
- 吉川徹. 医療機関における健康管理. *産業医の手引き* (第8版). 東京:東京都医師会 p.184-192, 2011
- 吉川徹, 和田耕治, フィットテスト研究会. 復旧作業や片付けを行う作業者が知っておきたいほこり (粉じん) に関する7つのポイントと防じんマスクの正しい装着法. *保健・医療従事者が被災者と自分たちを守るためのポイント集*. 東京:中外医学社 p.97-102, 2011
- 吉川徹. 医療従事者に対するケア (精神的ケア). *呼吸器研修ノート*. 東京:診断と治療社 p.141-144, 2011
- 吉川徹, 和田耕治, 保坂隆. 医療従事者に対するケア (身体負担の軽減). *呼吸器研修ノート*. 東京:診断と治療社 p.145-148, 2011

2. 学会発表

- 加藤康幸. 一類感染症への対応を視野に入れた輸入マラリアの臨床研究. 第85回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2011年(4月)
- 氏家無限, 小林泰一郎, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 高崎智彦. 西アフリカ (ベナン共和国) から帰国後に発症したデング熱の1例. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集

- 会, 山形, 2011年(10月)
- Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Yoshikawa (Iwata) N, Hasegawa H, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurane I, Morikawa S. Immune responses against EEV and IMV in non-human primates infected with monkeypox virus or vaccinated with a highly attenuated smallpox vaccine LC16m8 and protection from lethal monkeypox. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Morikawa S, Sayama Y, Taniguchi S, Fukushi S, Kurane I, Saijo M. Serological survey of Reston ebolavirus infection in the Philippines. 45th Joint Working Conference on Immunology and Viral Disease, Stanford USA, 2011 June 20-22
 - 岩田奈織子, 長谷川秀樹, 福士秀悦, 西條政幸, 竹田誠, 森川茂. カニクイザルから分離した新しいサルアデノウイルスの性状解析. 第152回日本獣医学会学術集会, 大阪, 2011年(9月)
 - Lim CK, Ami Y, Fujii Y, Moi ML, Kitaura K, Kotaki A, Morikawa S, Saijo M, Suzuki R, Kurane I, Takasaki T. Pathogenesis of epidemic chikungunya virus in nonhuman primates. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Iha K, Nakauchi-Hori M, Taniguchi S, Fukushi S, Mizutani T, Ogata M, Kyuwa S, Saijo M, Romanowski V, Enria DA, Morikawa S. Establishment of serological diagnosis of Argentine hemorrhagic fever using recombinant antigens. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Sakai K, Nishio Y, Nagata N, Ami Y, Komase K, Shimojima M, Maeda K, Takeda M, Saijo M, Morikawa S. Characterization of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in Japan. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Sayama Y, Fukushi S, Saito M, Taniguchi S, Iizuka I, Mizutani T, Kurane I, Saijo M, Oshitani H, Morikawa S. A serological survey of Reston ebolavirus infection in swine during epizootic in 2008 in the Philippines. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Mizutani T, Abe M, Ito N, Sakai K, Kaku Y, Oba M, Ogata M, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Sugiyama M. An isolated virus homologous to porcine sapelovirus from wild boar. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Taniguchi S, Watanabe S, Iha K, Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Morikawa S. The detection of Reston ebolavirus antibodies in wild bats in the Philippines. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - 吉川徹. 災害時の呼吸器保護と産業保健チームの役割～東日本大震災の経験から学ぶ～. 第21回日本産業衛生学会産業医・産業看護全国協議会, 福岡, 2011年(11月)
 - 長瀬仁, 榮留富美子, 川島正敏, 太田寛, 和田耕治, 吉川徹. 被災地において粉じんによる呼吸器障害を防ぐために～被災地でのフィットテスト研究会の取り組み～. 第27回日本環境感染学会総会, 福岡, 2012年(2月)
 - 吉川徹, 木戸内清, 黒須一見, 満田年宏, 森澤雄司, 李宗子, 和田耕治, 網中眞由美. エピネット日本版を用いた針刺し切創・血液体液曝露サーベイランス(JES)の現況と職業感染制御研究会の取り組み～JES2011結果速報を含めて～. シンポジウム14: 職業感染予防の原則と実践. 第27回日本環境感染学会総会, 福岡, 2012年(2月)
- H. 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

ウイルス性出血熱

世界の現状と 我が国の臨床的対応を 考える

感染症法の施行以来、炭疽、SARSのアウトブレイク、
ハンテックインフルエンザなどが発生し、
未曾有の感染症時代を迎えていると言えます。
交通のグローバル化により我が国で発生が想定される国際感染症として、
一類感染症に指定されるウイルス性出血熱があげられます。
我が国では1987年のラッサ熱症例から報告はありませんが、
欧米では毎年のように輸入例が報告されています。
今回の公開セミナーでは、このウイルス性出血熱をとりあげ、
皆様に世界と我が国の状況を知っていただき、
我が国での臨床的対応を考える契機としたいと思います。
是非とも多くの方にご参加いただきますようお願いいたします。
ご案内申し上げます。

医療関係者向け公開セミナー

平成24年 **3/10** 土 17:00-19:30

会場：全国障害者総合福祉センター
戸山サンライズ 大研修室

- 参加費無料 ●事前申込み不要
- ICD制度協議会 2単位

プログラム

●司会／加藤 康幸（国立国際医療研究センター 国際疾病センター 国際医療支援室医長）

- 1 新興ウイルス感染症の現況と国際的検査診断ネットワーク**
西條 政幸（国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長）
- 2 感染研におけるウイルス性出血熱患者発生に備えた検査診断対応**
森川 茂（国立感染症研究所 ウイルス第一部 第一室長）
- 3 Dangerous Infections: Risk Management and Clinical Care**
Barbara Bannister
(Consultant in Infectious Diseases, Royal Free Hospital, London, UK)

会場案内図

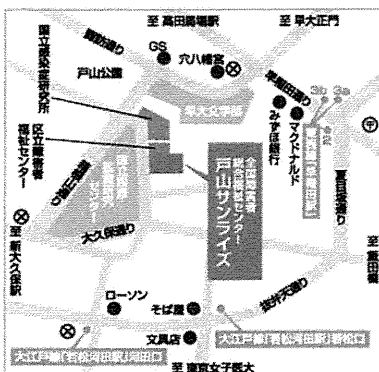
全国障害者総合福祉センター 戸山サンライズ 大研修室
〒162-0052 東京都新宿区戸山 1-22-1

【アクセス】

- 東京メトロ東西線「早稲田」駅／「2番出口」徒歩7分
- 都営地下鉄大江戸線「若松河田」駅／「河田口出口」徒歩7分

お問い合わせ先

独立行政法人 国立国際医療研究センター 国際疾病センター 国際医療支援室（山崎・加藤）
〒162-8655 新宿区戸山1-21-1
TEL:03(3202)7181(代表) FAX:03(3207)1038 E-mail: info-dcc@hosp.ncgm.go.jp



- 主催 ●我が国における一類感染症の患者発生時に備えた診断・治療・予防等の臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究(代表研究者:加藤康幸)
- 共催 ●バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法と標準化に関する研究(代表研究者:倉根一郎)
- 現在、国内で分離・同定できないウイルス性出血熱等の診断等の対応方法に関する研究(代表研究者:森川茂)

第8回 国際感染症セミナー

健康危機管理に際して、 労働者の安全と健康を どのように守るか？

東日本大震災から一年が経とうとしています。

震災に続いて発生した福島第一原子力発電所事故では、

放射線曝露という困難な状況の中で業務を行う労働者に注目が集まりました。

感染症の分野では、21世紀に入り、SARSなどの新しい感染症が発生し、

医療従事者の感染が問題となりました。また、我が国では1987年以来報告がありませんが、

欧米では、一類感染症に指定されるウイルス性出血熱の輸入例が毎年のように経験されています。

本セミナーでは、発生することがまれと想定されているこのような健康危機事例を通じて、

労働者の安全と健康をどのように守るべきか、皆さんと考える契機としたいと思います。

医療関係者、公衆衛生行政担当者向け
公開セミナー

平成24年 **3/12** 月
18:30-20:30

会場：国立国際医療研究センター
国際医療協力研修センター
大会議室

●同時通訳あり

●参加費無料 ●事前申込み不要

●日本医師会生涯教育制度2単位 カリキュラムコード 1, 2, 11, 12

プログラム

●司会／加藤 康幸

(国立国際医療研究センター 国際疾病センター
国際医療支援室医長)

1 福島第一原発における労働者の安全と健康
吉川 徹 先生 (労働科学研究所 副所長)

2 Dangerous Infections:
Risk Management and Clinical Care
Dr. Barbara Bannister
(Consultant in Infectious Diseases,
Royal Free Hospital, London, UK)

会場案内図

国立国際医療研究センター 国際医療協力研修センター 大会議室
〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

【アクセス】

- 東京メトロ東西線「早稲田」駅 / 「2番出口」徒歩15分
- 都営地下鉄大江戸線「若松河田」駅 / 「河田口出口」徒歩5分

お問い合わせ先

独立行政法人 国立国際医療研究センター 国際疾病センター 国際医療支援室 (山崎・加藤)
〒162-8655 新宿区戸山1-21-1
TEL: 03(3202)7181 (代表) FAX: 03(3207)1038 E-mail: info-dcc@hosp.ncgm.go.jp

主催 独立行政法人 国立国際医療研究センター

共催 平成23年度厚生労働科学研究インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

「我が国における一類感染症の患者が発生した場合の臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究班」

ウイルス性出血熱に対する治療・曝露後予防の手引き作成

研究分担者 西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部 部長

研究要旨 我が国のいわゆる感染症法一類感染症には、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱等、致死率の高いウイルス性出血熱が指定されている。中でも、エボラ出血熱やマールブルグ出血熱は極めて致死率が高く、輸入感染症として我が国において発生した場合の社会に与える影響は大きい。本年度はウイルス性出血熱患者発生時に備えて、これらの感染症の疫学、臨床像、治療法等をまとめたマニュアルを作成した。

A. 研究目的

エボラ出血熱とマールブルグ出血熱は、それぞれフィロウイルス科エボラウイルス属およびマールブルグウイルス属に分類される陰性一本鎖 RNA ウイルスであるエボラウイルスとマールブルグウイルスによる致死率の高いウイルス性出血熱である。近年、これらのウイルスの自然宿主はアフリカに生息するオオコウモリであることが明らかにされた。ヒトは、洞窟や鉱山に生息するオオコウモリが排出するこれらのウイルスに暴露することにより感染したり、感染動物（霊長類）を介して感染したり、さらには院内感染（接触感染）により感染したりする。

2008年に観光目的でウガンダに洞窟に入ったヒト（計2名、米国人1名、オランダ人1名）がマールブルグウイルスに感染し、帰国後にマールブルグ出血熱を発症した（輸入感染事例）。

ヒトや動物の国際的交流・物流が盛んな今日においては、我が国においても、エボラ出血熱やマールブルグ出血熱の輸入感染症患者（疑い患者を含む）が発生しないと限らない。

国立感染症研究所ウイルス第一部においては、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、等のウイルス性出血熱の診断システムを整備して輸入感染症患者の検査に備えている。

今年度は我が国に輸入感染症としてエボラ出血熱やマールブルグ出血熱患者（疑い例を含む）が

発生した場合に、臨床医にとって参考となるマニュアルにおいて、ウイルス性出血熱の疫学、病原体、臨床像の特徴を、患者発生時に臨床医に役立つようまとめた。

B. 研究方法

1) マニュアル作成

ウイルス性出血熱の疫学、病原体、臨床像、治療法を、これまで報告されている知見をもとにまとめた。

2) 概要をまとめたウイルス性出血熱対象疾患

マニュアル作成にあたり、選択した感染症は以下の通りである。エボラ出血熱、マールブルグ病、ラッサ熱、南米出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、リフトバレー熱、黄熱、デング熱、腎症候性出血熱、ハンタウイルス肺症候群、ニパウイルス脳炎、チクングニア熱、重症熱性血小板減少症候群、ヒトサル痘である。

3) 臨床現場で働く医療従事者に対する一類感染症対策への貢献

平成23年9月7日に徳島大学病院一類感染症対応感染症病棟の視察・意見交換、平成24年3月10日、11日両日にわたり開催されたワークショップに参加した。

（倫理面からの配慮について）

特記事項なし。

C. 研究結果

1) ウイルス性出血熱の疫学, 病原体, 臨床像, 治療法の特徴のまとめ.

ウイルス性出血熱の疫学, 病原体, 臨床像, 治療法等の知見をまとめた (別添 1).

2) 一類感染症患者対応病棟の視察と意見交換
平成 23 年 9 月 7 日, 徳島大学病院一類感染症対応感染症病棟の視察および担当者との意見交換を実施した.

3) 本研究班主催ワークショップ

医療関係者向け公開セミナー「ウイルス性出血熱: 世界の現状と我が国の臨床的対応を考える」(平成 23 年 3 月 10 日, 新宿区)における講演(タイトル: 新興ウイルス感染症の現状と国際的検査診断ネットワーク)を担当した. また, 一類感染症(とくにウイルス性出血熱)の患者発生時に、職業感染のリスクを最低限に抑えつつ、診療やケアを遂行するための基本的な知識とスキルを習得することを目的としたワークショップに貢献した.

D. 考察

いわゆるウイルス性出血熱(エボラ出血熱, 等)は日本に存在しない. 臨床医にとって極めてなじみの薄い感染症である. しかし, 近年欧米でマールブルグ病の輸入感染発生事例が報告されている事実や致死率の高い新興ウイルス感染症の発生を鑑みると, 我が国においても危機管理のひとつとして一類感染症患者が発生した場合に備えて準備しておく必要がある.

医療従事者向け一類感染症患者発生時対応マニュアルの整備, 教育活動, 広報活動等, 継続的な活動が, 一類感染症患者発生時に適切に対応するために重要である.

国立感染症研究所ウイルス第一部ではウイルス性出血熱の診断システムが整備されている. 臨床と検査担当機関としての感染研との情報のシェア, 感染研から医療機関への情報提供が今後ともめられる.

E. 結論

医療従事者向け一類感染症対応マニュアルにおける「ウイルス性出血熱の疫学, 病原体, 臨床像, 治療法」の特徴をまとめた. また, 医療従事者と一類感染症対応に関する意見交換を通じて教育的活動を実施した.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kennedy JS, Gurwith M, Dekker C, Frey SE, Edwards KM, Kenner J, Lock M, Empig C, Morikawa S, Saijo M, Yokote H, Karem K, Damon I, Perlroth M, Greenberg RN. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. *J Infect Dis* 204:1395-1402, 2011
- Fukushi S, Nakauchi M, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *J Virol Methods* 180:68-74, 2012
- Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, Omatsu T, Ikegami T, Alviola P, Ueda N, Iha K, Fujii H, Ishii Y, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Morikawa S. Reston Ebola Virus Antibodies in Bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis* 17:1559-1560, 2011
- Abe M, Ito N, Sakai K, Kaku Y, Oba M, Nishimura M, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Sugiyama M, Mizutani T. A novel sapelovirus-like virus isolation from wild boar. *Virus Genes* 43:243-248, 2011
- Arai S, Gu SH, Baek LJ, Tabara K, Bennett SN, Oh HS, Takada N, Kang HJ, Tanaka-Taya K, Morikawa S, Okabe N, Yanagihara R, Song JW. Divergent ancestral lineages of newfound hantaviruses harbored by phylogenetically related crocidurine shrew species in Korea. *Virology*, 2012, in press

2. 学会発表

- Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Yoshikawa (Iwata) N, Hasegawa H, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurane I, Morikawa S. Immune responses against EEV and IMV in non-human primates infected with

- monkeypox virus or vaccinated with a highly attenuated smallpox vaccine LC16m8 and protection from lethal monkeypox. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
- Morikawa S, Sayama Y, Taniguchi S, Fukushi S, Kurane I, Saijo M. Serological survey of Reston ebolavirus infection in the Philippines. 45th Joint Working Conference on Immunology and Viral Disease, Stanford USA, 2011 June 20-22
 - 岩田奈織子, 長谷川秀樹, 福士秀悦, 西條政幸, 竹田誠, 森川茂. カニクイザルから分離した新しいサルアデノウイルスの性状解析. 第152回日本獣医学会学術集会, 大阪, 2011年(9月)
 - Lim CK, Ami Y, Fujii Y, Moi ML, Kitaura K, Kotaki A, Morikawa S, Saijo M, Suzuki R, Kurane I, Takasaki T. Pathogenesis of epidemic chikungunya virus in nonhuman primates. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Iha K, Nakauchi-Hori M, Taniguchi S, Fukushi S, Mizutani T, Ogata M, Kyuwa S, Saijo M, Romanowski V, Enria DA, Morikawa S. Establishment of serological diagnosis of Argentine hemorrhagic fever using recombinant antigens. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Sakai K, Nishio Y, Nagata N, Ami Y, Komase K, Shimojima M, Maeda K, Takeda M, Saijo M, Morikawa S. Characterization of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in Japan. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Sayama Y, Fukushi S, Saito M, Taniguchi S, Iizuka I, Mizutani T, Kurane I, Saijo M, Oshitani H, Morikawa S. A serological survey of Reston ebolavirus infection in swine during epizootic in 2008 in the Philippines. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Mizutani T, Abe M, Ito N, Sakai K, Kaku Y, Oba M, Ogata M, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Sugiyama M. An isolated virus homologous to porcine sapelovirus from wild boar. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - Taniguchi S, Watanabe S, Iha K, Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Morikawa S. The detection of Reston ebolavirus antibodies in wild bats in the Philippines. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)

H. 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

I ウイルス性出血熱の疫学・病原体・臨床像

国立感染症研究所ウイルス第一部
西條政幸, 森川茂

〈ウイルス性出血熱〉

1. ウイルス性出血熱とは

ウイルス性出血熱 (Viral hemorrhagic fever ; VHF) は, 発熱, 出血 (皮下, 粘膜, 臓器), 多臓器不全を引き起こすウイルス感染症と定義される。しかし, VHF を単純にこのように定義するとウイルス感染に引き続いて汎血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) やウイルス関連血球貪食症候群 (virus-associated hemophagocytic syndrome ; VAHS) を発症する感染性疾患も含まれることになり, 混乱を招く。

そこで, VHF は一般的に以下の特定のウイルス感染症を示す。エボラ出血熱 (エボラウイルス感染症), マールブルグ病 (マールブルグウイルス感染症), CCHF (CCHF ウイルス感染症), ラッサ熱 (ラッサウイルス感染症), 南米出血熱 (フニンウイルスなどの新大陸アレナウイルス感染症), 腎症候性出血熱 (ハンタウイルス感染症), ハンタウイルス肺症候群 (ハンタウイルス感染症), 黄熱 (黄熱ウイルス感染症), デング出血熱 (デングウイルス感染症), リフトバレー出血熱 (リフトバレー熱ウイルス感染症) が VHF に含まれる。特にエボラ出血熱, マールブルグ出血熱, CCHF, ラッサ熱, および南米出血熱がいわゆる「狭義の VHF」に含まれ, 我が国における感染症予防法では I 類感染症に分類されている。

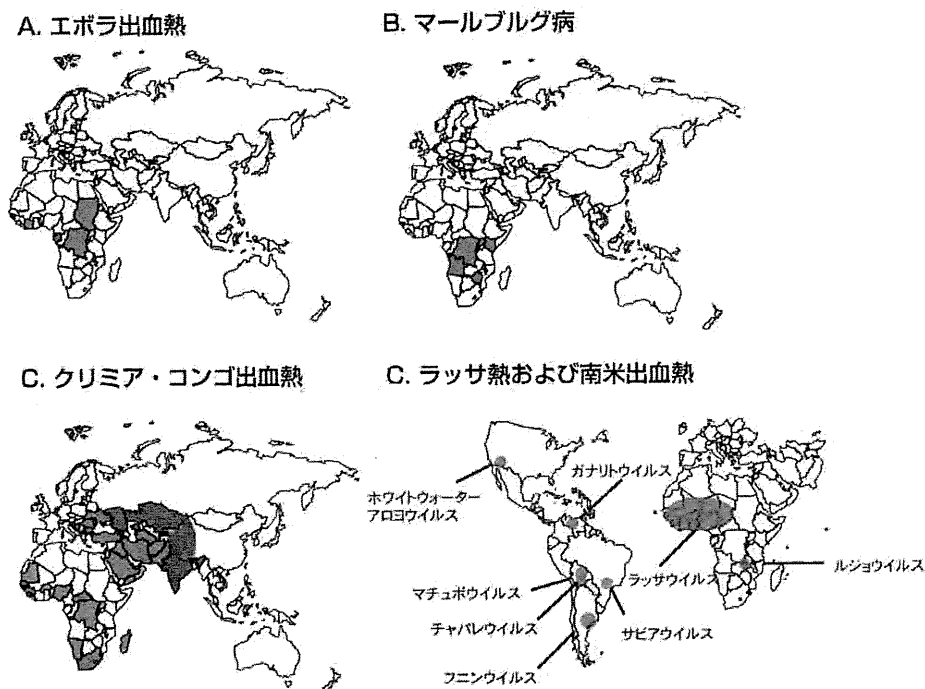


図1 ●エボラ出血熱, マールブルグ病, ラッサ熱, CCHF, 南米出血熱の流行地

VHF は人獣共通感染症か節足動物媒介ウイルス感染症である。そのため、VHF のそれぞれの感染症は特定の地域で流行する。VHF を引き起こすそれぞれのウイルスの特徴や人への感染経路を表 1 に、また、一類感染症に分類される VHF の流行地を図 1 にまとめた。

表 1 ●ウイルス性出血熱を引き起こすウイルス、自然宿主とヒトへの感染経路、分布域

疾患名	ウイルス (科)	自然宿主	媒介動物	ヒトへの感染経路	分布域
エボラ出血熱	エボラウイルス (フィロ)	不明	不明	ウイルス血症を伴う動物・患者との直接接触	サハラ以南のアフリカ
マールブルグ病	マールブルグウイルス (フィロ)	不明	不明	ウイルス血症を伴う動物・患者との直接接触	サハラ以南のアフリカ
クリミア・コンゴ出血熱	CCHF ウイルス (ブニヤ)	ヒツジなどの哺乳動物, ダニ	ダニ	ウイルス血症を伴う動物・患者との直接接触, 感染ダニに咬まれる	アフリカ, 東ヨーロッパ, 中近東, 中央アジア, 南アジア
ラッサ熱	ラッサウイルス (アレナ)	げっ歯類 (マストミス属)	なし	宿主から排出されるウイルスの吸入, 患者との直接接触	西アフリカ
南米出血熱	フニン, マチュポ, グアナリト, セビア (アレナ)	げっ歯類	なし	宿主から排出されるウイルスの吸入, 患者との直接接触	中南米
腎症候性出血熱	ハンタウイルス (ブニヤ)	野ネズミ	なし	宿主から排出されるウイルスの吸入	アジア, ヨーロッパ
ハンタウイルス肺症候群	ハンタウイルス (ブニヤ)	野ネズミ	なし	宿主から排出されるウイルスの吸入	北米, 南米
ニパウイルス脳炎	ニパウイルス (モルビリ)	オオコウモリ	ブタ	オオコウモリから養豚場のブタが感染し, 呼吸器症状を呈した。その感染ブタに接触して感染した事例がある。ウイルスに汚染された果実に直接接触した感染する場合もある。	マレーシア, タイ, インド, バングラデシュ
黄熱	黄熱ウイルス (フラビ)	ヒト, サル	蚊	ウイルス感染蚊に咬まれる	アフリカ, 中南米
リフトバレー熱	RVF ウイルス (ブニヤ)	ヒツジなどのほ乳類	蚊	ウイルス感染蚊に咬まれる。感染動物との直接接触	アフリカ, 中近東
デング出血熱	デングウイルス (フラビ)	ヒト	蚊	ウイルス感染蚊に咬まれる	東南アジア, インド, 中南米, アフリカ

2. ウイルス性出血熱各論

1) エボラ出血熱

(1) 病原体

エボラウイルスではザイールエボラウイルス、スーダンエボラウイルス、アイボリーコーストエボラウイルス、ブンディブジョエボラウイルス、レストンエボラウイルスの5亜種の存在が知られている。糸状 (filament), U 状型, 環状の形態を呈し, 多形性である (図2)。

フィロウイルス科エボラウイルス属に分類される一本鎖陰性極性 RNA ウイルスである。中央アフリカに生息するオオコウモリの臓器からエボラウイルス遺伝子が検出されたことから, そのオオコウモリが宿主であると推定されている。ヒトだけでなく, 霊長類 (チンパンジーやゴリラ) も, 流行地では同ウイルスに感染して出血熱を発症して死亡している。霊長類もヒト同様宿主ではない。レストンエボラウイルスはフィリピンに, それ以外のエボラウイルスはアフリカに存在する。各エボラウイルスではヒトに感染して出血熱を発症させた時の致死率が異なる (表2)。ザイール, スーダン, ブンディブジョエボラウイルスの順に高く, 一方, レストンエボラウイルスに感染したヒトで発症したヒトがないので, ヒトでは病原性を示さないと考えられている。

(2) 疫学

主なエボラ出血熱の流行をまとめた (表2)。エボラ出血熱は主にサハラ以南のアフリカ熱帯雨林地域に流行する感染症である (図1)。

(3) 臨床像

潜伏期間は, 2 ~ 21 日。症状は発熱, 悪寒, 頭痛, 筋肉痛, 吐気, 嘔吐, 胸痛, 腹痛, 咽頭痛, 下痢, 紫斑, 吐血, 下血, 意識障害である。死亡率はそれぞれのエボラウイルス亜属により異なるが, 50 ~ 90% である。DIC が病態に関わっている。

(4) 治療

特異的な治療法はない。対症療法 (呼吸循環動態の維持, 輸液・輸血, 電解質補正など) が基本である。動物実験レベルで明らかにされている段階ではあるが, 水疱性口内炎ウイルス (VSV) をバックボーンとするフィロウイルスワクチンの暴露後接種に治療効果が認められている。このエボラウイルスワクチンは, カナダ保健省が管理している。その他に, DIC に対する治療としての組織因子 (tissue factor) 阻害薬投与の治療における有効性が, 霊長類を用いた研究で明らかにされている。

2) マールブルグ病

(1) 病原体

マールブルグウイルスにおいては, エボラウイルスの場合と異なりレークビクトリアマールブルグウイルスの1亜種のみが存在が確認されている。マールブルグウイルスの形態も, エボラウイルス同様糸状 (filament), U 状型, 環状の形態を呈し, 多形性である。フィロウイルス科マールブルグ属に分類される。

ウガンダの洞窟に生息するオオコウモリからマールブルグウイルスが分離されたり, 肝臓や腎臓組織にウイルス抗原が検出されたりしたことにより, オオコウモリがマールブルグウイル

スの宿主であることが証明された。

(2) 疫学

マールブルグ病の流行を表3にまとめた。流行地は図1に示した。1967年にドイツとセルビア・モンテネグロ（旧ユーゴスラビア）で発生した初めての流行以降、散発的な患者発生が認められていただけであったが、1990年代後半から比較的大きな流行が発生している。アンゴラでの流行では致死率が約90%にも及んだ。2008年には、オランダと米国で輸入感染症としてのマールブルグ病患者が発生した。

(3) 臨床像

潜伏期間は3～10日で、発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、吐気、嘔吐、胸痛、腹痛、咽頭痛、下痢、紫斑、吐血、下血、意識障害を呈する。死亡率は30～90%である。ウイルス株によって致死率に違いが認められる。

(4) 治療

特異的な治療法はない。対症療法（呼吸循環動態の維持、輸液・輸血、電解質補正など）が基本である。エボラ出血熱の場合と同様に、霊長類を用いた研究により水疱性口内炎ウイルス（VSV）をバックボーンとするフィロウイルスワクチンの暴露後接種による治療効果が認められている。このマールブルグウイルスワクチンは、カナダ保健省により管理されている。

3) ラッサ熱

(1) 病原体

ラッサウイルスがラッサ熱の病原体である。1969年にナイジェリア北東部のラッサ村の病院で、出血熱様疾患患者が発生し、医療従事者も同様の疾患に罹患し死亡した。その時にはじめて分離されたウイルスがラッサウイルスである。ラッサウイルスはアレナウイルス科アレナウイルス属に分類され、2分節の一本鎖RNAゲノム（S-RNAとL-RNA）を有するRNAウイルスで、直径50～300nm（平均120nm）の大きさの球形から多形性の形態のウイルスである（図3）。ヒトに出血熱を起こすアレナウイルス科ウイルスには、ラッサウイルスの他に、最近ザンビアで発生した出血熱患者から分離されたルジョウイルス、アルゼンチンで流行しているフニンウイルスなどがある。ラッサウイルスの宿主は中央～西アフリカに分布するげっ歯類（*Mastomys natalensis*）である。ヒトは、ラッサウイルスが含まれる感染宿主の尿や体液を経気道経路で吸入することにより感染する。アレナウイルスは旧世界アレナウイルスと新世界アレナウイルスとに分類され、前者にはラッサウイルスやルジョウイルスの他、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（lymphocytic choriomeningitis virus）が、後者にはアメリカ大陸に分布するフニンウイルスの他、サビアウイルス、ガナリトウイルスなどが含まれる。後者の新世界アレナウイルスは中南米に生息するネズミが保有するウイルスで、南米出血熱の原因となる（後述）。

(2) 疫学

流行地域では毎年数10万人のヒトがラッサウイルスに感染し、多くの患者が発生している。乾季に流行することが多い。これまでに、流行地以外の地域で発生したラッサ熱患者数は優に20名を越え、その多くはヨーロッパで発生している。その他、米国、日本でも輸入感染例としてのラッサ熱患者が確認されている。ウイルス性出血熱の中で輸入感染症として最も多いのがラッサ熱と考えられる。日本への輸入感染症例は1987年にシエラレオーネから帰国した者

一類感染症の検査診断の手引き作成

研究分担者 森川 茂 国立感染症研究所ウイルス第一部 第一室長

研究要旨 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）により一類感染症に指定されている感染症は、ペスト以外は天然痘（痘そう）と5種類のウイルス性出血熱である。今年度は、ウイルス性出血熱の検査診断に関するマニュアルを作成した。マニュアルには、1) 感染症法第12条第1項の規定による届出、ウイルス性出血熱と診断された患者が急性期症状消失後に退院等に必要な基準等、2) 国立感染症研究所での検査手続き、3) 検査に必要な検体、4) 一類感染症に指定されるウイルス性出血熱などを疑った場合の臨床検体の輸送に関する規制と輸送方法、5) 国立感染症研究所での検査法と国立感染症研究所への問い合わせ等をまとめたマニュアルを作成した。

A. 研究目的

ウイルス性出血熱（Viral hemorrhagic fever、VHF）のうち、エボラ出血熱、マールブルグ病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱は、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）により一類感染症に指定されている。このため、感染症法第12条第1項の規定により、エボラ出血熱、マールブルグ病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱の患者と診断した医師は、直ちに厚生労働省令で定める事項を最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出る必要がある。また、急性期症状消失後に患者が病原体を保有していないことが退院には必要な情報であるが、その基準は平成11年に厚生省保健医療局結核感染症課長通知として示されている。また、国立感染症研究所でこれらの疑い患者の行政検査を実施する手順等やどの様な検査が行われるかも決まっている。疑い患者の検体の輸送に関しても基準がある。しかし、これらを総括的にまとめたマニュアルがないため、今年度は、医療従事者を対象とするマニュアルを作製することを目的とした。

B. 研究方法

1) マニュアル作成

研究目的に沿って、必要事項・必要な書式の入手先、必要な検体、問い合わせ先、検体の輸送方法、国立感染症研究所で行われる検査一覧などをわかりやすくまとめた。

2) マニュアルの対象とした感染症

本マニュアルでは、一類感染症に指定される感染症のうち、特にウイルス性出血熱であるエボラ出血熱、マールブルグ病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱を対象とし、一部、痘そう（天然痘）についても記載した。これらは全てその原因ウイルスがBSL4に指定されるため現在国内では国立感染症研究所のみが実験室診断を行っている。

3) 臨床現場で働く医療従事者に対する一類感染症対策への貢献

平成24年に実施された本研究班の主催する研修会（ワークショップ）で、実験室診断に関する講演を行った。

（倫理面からの配慮について）

特記事項なし。

C. 研究結果

1) ウイルス性出血熱の検査診断のマニュアル 感染症法第12条第1項の規定により、医師は、

一類感染症に指定されるエボラ出血熱、マールブルグ病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱(以下、エボラ出血熱等)の患者と診断した場合には、直ちにその者の氏名、年齢、性別、その他を厚生労働省令で定める事項を最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出る必要がある一方、類似の症状を呈する黄熱、デング熱、リフトバレー熱、腎症候性出血熱等は四類感染症の患者と診断した場合にも同様に届け出る必要がある。

エボラ出血熱等の臨床的特徴を有すると判断された場合、臨床所見だけでは確定診断することが困難であるため、国立感染症研究所に行政検査依頼をして実験室診断を実施する。その際の事務手続きや必要な検体、実施される検査法についてもマニュアルに反映した。

さらに、確定患者が急性期を耐過して回復しても、一定期間病原体を保有している場合がある。そこで、患者が病原体を保有していないと考える基準が、厚生省保健医療局結核感染症課長通知(平成11年3月30日健医感発第43号)で示されている。

一方、一類感染症に指定されるエボラ出血熱、マールブルグ病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱、痘そうが疑われた場合には、臨床検体の輸送も病原体輸送に準じて行う必要がある。通常、臨床検体の輸送は国連規格に適合するカテゴリ-B容器(UN3373)が用いられるが、エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱、痘そうが疑われる臨床検体の輸送は、WHOの「感染性物質の輸送規則に関するガイドライン」に準じ、これらの原因ウイルスの輸送と同じ基準で、包装基準P620に準拠したカテゴリ-A容器(UN2814/UN2900)を行う。

これらの基準や、法に定められた義務等は、統括的にまとめたマニュアルがこれまで無かったため、本検査診断のマニュアルでは、検査法の詳細ではなく、疑い患者発生時に検査診断までおよびその結果により必要となる手続き等が統括的に理解できるように努めた。

2) 本研究班主催ワークショップ

医療関係者向け公開セミナー「ウイルス性出血熱：世界の現状と我が国の臨床的対応を考える」(平成23年3月10日、新宿区)においてウイルス性出血熱の検査に関して講演し、参加者にこれ

らの情報を周知した。

D. 考察

ウイルス性出血熱は日本に病原体が存在せず、過去にラッサ熱の輸入症例が1例あるのみである。また、初期症状は初期症状から本疾患を疑うことはかなり難しい。またエボラ出血熱でもスーダンエボラウイルスによる出血熱では出血傾向が必ずしも強くない傾向がある。そこで、次年度は、渡航歴やその他のチェック項目を設けて、どの様な場合にウイルス性出血熱が疑われるかをマニュアルに反映したい。

一方、一類感染症あるいはその疑い検体の輸送ではないが、平成23年10月に、ゆうパックによる臨床検体輸送中に、不適切な梱包により破裂し内容物が漏出する事案が発生した。これは、2次容器内にドライアイスを入れたため内圧が上昇して容器が破裂した事による。この事例を受けて厚生労働省健康局結核感染症課長通知(平成24年3月15日、健発0315第1号)により、感染症発生動向調査事業における検体送付の包装が、カテゴリ-A容器、B容器とも3次容器をさらにジュラルミン製の4次容器に梱包するよう通知された。今後、厚生労働省ないしは国立感染症研究所のホームページで詳細が示される予定である。ジュラルミン製の4次容器の使用に関しては平成24年5月31日までに準備を終了することとされている。平成24年3月末日の時点では、国立感染症研究所で4次容器を準備して、地方衛生研究所に配布している。これは、輸送の際の検体の適切な梱包方法の周知が不十分であった可能性があることから、本年度のマニュアルでは検体輸送の際の梱包、輸送方法に関して特に注意事項を強調した。

E. 結論

医療従事者向け一類感染症対応マニュアルにおける「ウイルス性出血熱の検査診断」の特徴をまとめた。また、これらをより広く理解して頂くために、本研究班の主催する研修会で、実験室診断に関する講演を行った。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載