

201318006A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 康幸

平成26（2014）年 3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 -----001  
加藤 康幸

## II. 分担研究報告

1. ウイルス性出血熱に対する治療・曝露後予防手引きの作成 -----007  
西條 政幸
2. 一類感染症の検査診断の手引き作成 -----013  
森川 茂
3. 一類感染症の積極的疫学的調査の手引き作成 -----019  
中島 一敏
4. 職業感染防止の手引き作成 -----023  
吉川 徹
5. 一類感染症の臨床的対応の教育プログラム開発 -----031  
足立 拓也
6. 一類感染症に関するリスクコミュニケーションのマニュアル作成 -----033  
富尾 淳

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----041

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----043

(資料)

- ・一類感染症ワークショップテキスト 083

## 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感染症センター国際感染症対策室医長

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の手引きを作成した。本年度は、ワークショップおよび班会議を通じて外部専門家の意見を取りいれて、エビデンスの乏しい課題についてコンセンサスを得ることを図った。第一種感染症指定医療機関の医師・看護師を対象とした研修会を開催した。また、デング熱迅速検査試薬の評価や国外におけるウイルス性出血熱アウトブレイクへの情報発信、国外専門家との交流など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  
国立感染症研究所獣医科学部 部長
- ・ 中島 一敏  
国立感染症研究所感染症疫学センター  
主任研究官
- ・ 吉川 徹  
労働科学研究所 副所長
- ・ 足立 拓也  
東京都保健医療公社豊島病院  
感染症内科 医長
- ・ 富尾 淳  
東京大学医学部附属病院災害医療マネ  
ジメント部 講師

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

### 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 14 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。いずれも常在地で罹患した渡航者の症例で、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。これまでに厚

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・曝露後予防・職業感染防止等臨床的対応の手引き作成

研究分担者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臨床的対応の手引きの素案を作成する。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の職員とした。

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。また、ワークショップおよび班会議を開催するなどして外部専門家の意見を反映させ（Formal Consensus Development）、平成25年度（3年目）にまとめることとした。

なお、平成24年度（2年目）に翻訳した英国危険病原体諮問委員会（ACDP）によるVHFの対応ガイドンス（ハザードグループ4病原体によるウイルス性出血熱およびそれに類似する重大な感染症の管理）を研究班による手引きのモデルとした。

### 積極的疫学調査の手引き作成

平成24年度（2年目）までに行った国外機関視察に加えて、欧米豪のガイドラインを比較検討し、我が国の実情に合わせた積極的疫学調査に手法について検討した。また、クライシスコミュニケーションについても文献的検討を行った。

### 教育プログラム開発

全国の第一種感染症指定医療機関の医師・看護師を対象に質問票調査を行い、デルファイ法とい

う多数合意形成の手法を用いて一類感染症の臨床的対応において医療現場で必要と考えられている中核能力を定義した。

平成24年度（2年目）までと同様に、第一種感染症指定医療機関の医師、看護師を対象にパイロット研修の3回目を実施することとした。全国の第一種感染症指定医療機関41施設の院長あてに案内を送付した。これまでに参加していない医療機関を優先させることとした。また、講義と実習のポイントをまとめた動画資料を作成することとした。

### リスクコミュニケーションのマニュアル作成

平成24年度（2年目）までの文献検討、関係者の聞き取り調査の結果をまとめて、我が国の実情に即した手引きを作成することとした。

### デング熱迅速検査試薬の臨床性能試験

デング熱常在国に滞在後14日以内に38℃以上の発熱が出現し、国立国際医療研究センター病院及びがん・感染症センター都立駒込病院、都立墨東病院を受診した患者を対象とした。患者血液は、NS-1抗原、IgM/IgG抗体を免疫クロマトグラフィ法で検出する迅速検査試薬（Dengue Duo NS-1 Ag + Ab Combo : Standard Diagnostics社）に使用され、国立感染症研究所ウイルス第一部において実施されるPCR法、ELISA法によるIgM抗体価と比較し、感度、特異度が算定された。

（倫理面への配慮）「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、研究実施機関の倫理審査委員会で承認を得た。症例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研究実施機関で厳重に管理された。

## C. 研究結果

### 診断・治療・曝露後予防・職業感染防止等臨床的対応の手引き作成

研究分担者による素案を評価するため、平成25年10月20日に国内専門家（第一種感染症指定医療機関の医療従事者8名、保健所1名、検疫所2名）および国外専門家（英国ロイヤルフリー病院Michael Jacobs医師）を招聘して班会議を開催し、意見集約を図った。本文と附録からなる臨床的対応の手引きを作成した。本文では、海外渡航歴のある発熱患者にVHFを疑う場合の4つのリスク分

類を示し、リスク別に適切な感染防止策を取りながら診断を進める手順を提案した。感染防止には、標準・飛沫・接触予防策でよいものの、エアロゾル発生手技を実施する際の潜在的感染リスクについて留意するため、電動ファン付き呼吸用防護具（PAPR）を推奨することとした。附録では、これまでの法令や通知もまとめた資料集の役割も兼ねることとした。冊子に加えて、電子書籍版も作成し今後の改訂を容易にした。

#### 積極的疫学調査の手引き作成

接触者は感染リスクに応じて3群（患者体液に接触、患者に接触、患者と接触なし）に分類し、その管理手順を診療の手引きに反映させた。当初目指していた保健所職員を対象とした積極的疫学調査の手引きは作成できなかった。また、クライシスコミュニケーションの要点は臨床的対応の手引きに反映させた。

#### 教育プログラム開発

平成25年7月27～28日に第3回一類感染症ワークショップを開催した。第一種感染症指定医療機関13施設から26名（医師13名、看護師13名）の参加を得た。また、ワークショップの内容を要約した動画教材（2時間）を作成した。

#### リスクコミュニケーションのマニュアル作成

我が国でウイルス性出血熱の患者が発生した場合のリスクコミュニケーションの手引きを作成した。①連携体制の構築②医療機関の受診者とのコミュニケーション③医療従事者へのコミュニケーション④メディア対応の項目を設定した。

#### デング熱迅速検査試薬の臨床性能試験

平成24年6月から平成26年3月までに178例が本試験に登録された。感度・特異度は90%程度であり、今後解析を進める予定である。

#### ウイルス性出血熱アウトブレイク事例への対応

平成26年3月に西アフリカ（ギニア、リベリア）でエボラ出血熱のアウトブレイクが発生した。同様に渡航歴のある発熱患者の診療手順をまとめたアルゴリズムを国立国際医療研究センターホームページで公開するなどした。

#### 国外専門機関との交流

モンゴル政府からのクリミア・コンゴ出血熱に関連した視察団（平成25年12月16～23日）を応接した。平成24年度（2年目）に引き続き、韓国における高度安全感染症病室建設プロジェクトに関連した助言及び国立国際医療研究センター感染症棟の視察受け入れに対応した。また、上述したように、英国ロイヤルフリー病院の専門家と交流を深めた。

#### D. 考察

本研究班で作成したVHFに関する診断・治療・予防等の臨床的対応の手引きは、感染防止策、抗ウイルス療法、検体搬送、関係機関のコミュニケーション等について、現時点での情報が整理されたと考えられる。今後内容の周知を関係者に図るとともに、批判的な意見も取り入れながら改訂を図っていく必要がある。

医療従事者向けの研修会（一類感染症ワークショップ）は、全国に41ある第一種感染症指定医療機関のうち、3年間で32施設（78%）からの参加を得た。毎回多数の応募があり、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研修会は感染症法施行後初めての機会であり、国内ネットワーク構築上も有意義と考えられた。本研究班で作成した動画資料が今後第一種感染症指定医療機関等で活用されることが期待される。

#### E. 結論

我が国でVHF患者が発生した際に適切な医療を提供するため、臨床的対応の手引きを作成したほか、第一種感染症指定医療機関の医療関係者の研修プログラム開発、国内外関連機関との人的ネットワーク構築、デング熱迅速検査試薬の評価など、国外におけるVHFアウトブレイクにおける情報発信など多面的な活動を行った。国際化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

平成26年3月にギニア、リベリアで発生したエボラ出血熱アウトブレイクに関連し、カナダで輸入疑い例が報告された。実験室診断の結果、エボラ出血熱は否定された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Kanagawa S, Ohmagari N. The usefulness of serum C-reactive protein and total bilirubin levels for distinguishing between dengue fever and malaria in returned travelers. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90:444-8.
- Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis* 2014;209:816-27.
- Nakayama E, Saijo M. Animal models for ebola and marburg virus infections. *Front Microbiol* 2013;4:267
- Hotta A, Fujita O, Uda A, Sharma N, Tanabayashi K, Yamamoto Y, Yamada A, Morikawa S. In vitro antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolates from Japan. *Jpn J Infect Dis* 2013;66:534-6.
- Fujita O, Hotta A, Uda A, Yamamoto Y, Fujita H, Shinya F, Asano S, Morikawa S, Tanabayashi K, Yamada A. Identification of the source of *Francisella tularensis* infection by a multi-locus variable-number tandem repeat analysis. *Jpn J Infect Dis* 2013;66:543-5.
- Arai S, Nguyen ST, Boldgiv B, Fukui D, Araki K, Dang CN, Ohdachi SD, Nguyen NX, Pham TD, Boldbaatar B, Satoh H, Yoshikawa Y, Morikawa S, Tanaka-Taya K, Yanagihara R, Oishi K. Novel bat-borne hantavirus, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1159-61.
- Sharma N, Hotta A, Yamamoto Y, Fujita O, Uda A, Morikawa S, Yamada A, Tanabayashi K. Detection of *Francisella tularensis*-specific antibodies in patients with tularemia using a novel competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:9-16.
- Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzaki Y, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Fukushi S, Mizutani T, Yoshikawa T, Otsuki N, Kurane I, Komase K, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Takeda M, Morikawa S. Lethal canine distemper virus outbreak in cynomolgus monkeys in Japan in 2008. *J Virol* 2013;87:1105-1114.
- Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, and Takeda M. Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys readily adapted to use human receptors. *J Virol* 2013;87:7170-5.
- Uda A, Sekizuka T, Tanabayashi K, Fujita O, Kuroda M, Hotta A, Sugiura N, Sharma N, Morikawa S, Yamada A. Role of pathogenicity determinant protein C (PdpC) in determining the virulence of the *Francisella tularensis* subspecies tularensis SCHU. *PLoS One* 2014;9:e89075.
- Sharma N, Hotta A, Yamamoto Y, Uda A, Fujita O, Mizoguchi T, Shindo J, Park CH, Kudo N, Hatai H, Oyamada T, Yamada A, Morikawa S, Tanabayashi K. Serosurveillance for *Francisella tularensis* among wild animals in Japan using a newly developed competitive ELISA. *Vector Borne Zoonotic Dis*, in press.
- 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群. *ウイルス* 2013;63:7-12.
- 石丸知宏, 吉川徹, 和田耕治. 新型インフルエンザ等流行時を想定した診療継続計画づくり: 第1回診療継続計画の基礎知識. *インフルエンザ* 2013;3:53-58.
- 石丸知宏, 吉川徹, 和田耕治. 素材・ツールを活用した診療継続計画作り: 第2回新型インフルエンザ等流行時を想定した診療継続

- 計画作り. インフルエンザ 2014;15:49-54.
- ・ 森川茂. 重症熱性血小板減少症候群. 獣疫学雑誌 2014;17:142-143.
  - ・ 森川茂. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の概要. 獣医畜産新報 2014;67:167-170.
2. 学会発表
- ・ 木戸内清, 吉川徹, 和田耕治. 医療機関の危機管理の課題: 産業医の職業感染予防活動～エビネット日本版サーベイランス参加病院における公務・労務災害認定～. 第 86 回日本産業衛生学会, 松山, 2013 年 (5 月)
  - ・ 加藤康幸. ウイルス性出血熱. 第 87 回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2013 年 (6 月)
  - ・ 前田健, 高橋徹, 奥田優, 水谷哲也, 山岸拓也, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの分離・同定. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013 年 (9 月)
  - ・ 森川茂, 木村昌伸, 福士秀悦, 加来義浩, 朴ウンシル, 鈴木道雄, 井上智, 今岡浩一, 柳井徳麿, 下島昌幸, 西條政幸, 前田健. 動物の SFTS ウイルス抗体調査. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013 年 (9 月)
  - ・ Nguyen Dung, 下田宙, 濱崎千菜美, 寺田農, 野口慧多, 鍛田流星, 高野愛, 森川茂, 前田健. 飼育犬から重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスと交差する抗体の検出. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013 年 (9 月)
  - ・ 谷口怜, 福士秀悦, Joseph Masangkay, 渡辺俊平, 大松勉, 下田宙, 前田健, 下島昌幸, 西條政幸, 明石博臣, 吉川泰弘, 久和茂, 森川茂. フィリピンのコウモリからの SFTS ウイルスと交差する抗体の検出. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013 年 (9 月)
  - ・ 宇田晶彦, 福士秀悦, 加来義浩, 吉河智城, 下島昌幸, 新倉綾, 安藤秀二, 川端寛樹, 高野愛, 前田健, 藤田博己, 澤邊京子, 西條政幸, 森川茂. マダニからの SFTS ウイルス遺伝子の検出. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013 年 (9 月)
  - ・ 加藤康幸. 輸入感染症診療における迅速診断試薬の位置づけ. 第 62 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 60 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 2013 年 (11 月)
  - ・ 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 宇田晶彦, 谷口怜, 福間藍子, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の確定診断に使用されるコンベンショナル PCR の評価, 及びリアルタイム定量 PCR との比較. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 (11 月)
  - ・ 福間藍子, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 下島昌幸, 森川茂, 前田健, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の血清学的診断法の開発. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 (11 月)
  - ・ 長谷川秀樹, 亀井敏昭, 高橋徹, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 中島典子, 福士秀悦, 下島昌幸, 前田健, 水谷哲也, 森川茂, 西條政幸. 日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群の 1 剖検例. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 (11 月)
  - ・ 西條政幸, 高橋徹, 前田健, 水谷哲也, 大松勉, 吉河智城, 谷英樹, 福士秀悦, 下島昌幸, 福間藍子, 緒方もも子, 鈴木忠樹, 中島典子, 片野晴隆, 永田典代, 長谷川秀樹, 山岸拓也, 倉根一郎, 森川茂. 後方視的に重症熱性血小板減少症候群と診断された 11 名のウイルス学的・臨床的・疫学的研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 (11 月)
  - ・ 森川茂, 木村昌伸, 福士秀悦, 福間藍子, 加来義浩, 朴ウンシル, 谷英樹, 吉河智城, 井上智, 今岡浩一, 下島昌幸, 西條政幸, 前田健. SFTS ウイルス抗体陽性動物の調査. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 (11 月)
  - ・ 谷口怜, 福士秀悦, Masangkay Joseph, 渡辺俊平, 大松勉, 下田宙, 前田健, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 下島昌幸, 西條政幸, 明石博臣, 吉川泰弘, 久和茂, 森川茂. フィリピンのコウモリからの重症熱性血小板減少症候群ウイルスに反応する抗体の検出. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 (11 月)
  - ・ 宇田晶彦, 福士秀悦, 加来義浩, 吉河智城, 下島昌幸, 新倉綾, 井上智, 安藤秀二, 前田健, 西條政幸, 森川茂. マダニからの SFTS ウイルス遺伝子の検出. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 (11 月)

- 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 福間藍子, 谷口怜, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する ribavirin の in vitro 増殖抑制効果. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年(11月)
  - 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 福間藍子, 緒方もも子, 下島昌幸, 森川茂, 西條政幸. ナイジェリアにおけるリフトバレー熱の血清疫学. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年(11月)
  - 谷英樹, 下島昌幸, 福間藍子, 谷口怜, 吉河智城, 福士秀悦, 森川茂, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスGPを外套したシュードタイプVSVの作製. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年(11月)
  - 高橋徹, 前田健, 亀井敏昭, 水谷哲也, 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 長谷川秀樹, 中島典子, 鈴木忠樹, 永田典代, 片野晴隆, 山岸拓也, 大石和徳, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の日本における初症例. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年(11月)
  - 前田健, 濱崎千菜美, 久保翔太郎, 遠藤泰之, 寺田農, 鯨田流星, 高野愛, 下田宙, 森川茂. 国内飼育犬から重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスに対する抗体の検出. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年(11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



## ウイルス性出血熱に対する治療・曝露後予防ガイドラインの作成

分担研究者 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。本年度は医療従事者向けのウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬による治療法の概要についてまとめた。

### A. 研究目的

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、南米出血熱および痘瘡は日本においては感染症法により一類感染症に指定されている。

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）が発生しないとも限らない。

今年度はエボラ出血熱、マールブルグ出血熱（マールブルグ病）、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱および痘瘡に対する抗ウイルス薬による治療法の現況および開発状況についてまとめ、また、ウイルス性出血

熱に対する抗ウイルス薬による治療法に関する、医療従事者向け教育プログラムを作成することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1) 各ウイルス性出血熱の治療法

文献調査を通じて、現時点（H25年度の時点）でのウイルス性出血熱（痘瘡を含む）に対する、抗ウイルス薬による治療法を調査した。

#### 2) 各ウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬による治療法の開発に関する研究の動向

文献調査を通じて、最近のウイルス性出血熱（痘瘡を含む）に対する抗ウイルス薬（抗体療法を含む）の開発の現況について調査した。

#### 3) ウイルス性出血熱の教育用プログラム（講習会での教育内容）

本研究班が主催した「第3回一類感染症ワークショップ」(H25年7月27-28日, 独立行政法人国立国際医療研究センター)において, ウイルス性出血熱の治療法に関する講演を担当した。その際, 教育用パワーポイントファイルを作成した。

(倫理面からの配慮について)

特記事項なし。

## C. 研究結果

### 1) 各ウイルス性出血熱の治療法

現時点で一類感染症(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, 南米出血熱および痘瘡)に有効な抗ウイルス薬による治療法は, ラッサ熱に対するリバビリン療法以外ない。それも発症早期に投与することで治療効果が期待される。ウイルス性出血熱の場合には, 発症後に抗ウイルス薬を投与して治療効果が期待できる場合はない。ラッサウイルス(ラッサ熱の原因), フニンウイルス(アルゼンチン出血熱), および, クリミア・コンゴ出血熱ウイルス(クリミア・コンゴ出血熱の原因ウイルス)に対しては, リバビリンが *in vitro* でウイルス増殖抑制効果を示す。このことは, 日本でこれらの患者の治療や介護において, 患者血液・体液との直接的接触や針刺し事故時に発症予防・症状軽減効果を期待してリバビリンを投与することが期待できることを

示唆している。痘瘡には, シドフォビルが痘瘡ウイルスの *in vitro* 増殖抑制効果が認められることから, 同様の効果が期待できる可能性がある。エボラ出血熱, マールブルグ出血熱にはそのような効果が期待できる抗ウイルス薬はない。

### 2) 各ウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬による治療法の開発に関する研究の動向

① エボラ出血熱やマールブルグ出血熱  
エボラウイルス等の膜蛋白質に反応し, 感染を中和させる活性のあるモノクローナル抗体投与による治療法の開発が比較的盛んに進められつつある。モルモットおよび霊長類を用いた動物感染モデルでの評価がなされている。しかし, 多くの場合曝露後投与による治療効果が評価されていて, 発症後に投与することで治療効果が得られるとは言えないのが現状である。

### ② ラッサ熱

Siga Technology 社から, ラッサウイルスを含むアレナウイルスに強い *in vitro* 増殖抑制効果を示す物質(ST-294 および ST-193)が開発された。ST-294 の作用機序は, Stable Signal Peptide (SSP) と GP2 の結合阻害によるウイルスの細胞膜融合阻止効果, および, 低 pH 条件における膜蛋白前駆体(GPC)からの G1 receptor-binding subunit の解離阻害による。後者の作用機序はアレナウイルスの GP2 に結合することによる

ウイルスの細胞膜融合の阻害および低 pH 条件における膜蛋白前駆体 (GPC) からの G1 receptor-binding subunit の解離阻害効果による、新規抗ウイルス薬の発見がなされた。

### ③ 痘瘡

2005年にST-246の抗オルソポックスウイルス効果に関する論文が初めて発表された (*J. Virol.* 79:13139-13149, 2005)。経口投与が可能な薬剤で、小動物におけるオルソポックスウイルス効果も確認された。2008年に入り、ST-246の霊長類におけるサル痘ウイルス感染症に対する治療効果に関する論文が発表された (*Antimicrob Agents Chemother* 53:4999-5009, 2009; *Antimicrob Agents Chemother* 53:2620-2625, 2009; *Antimicrob Agents Chemother* 53:1817-1822, 2009)。その論文の内容を精査すると、ST-246の霊長類におけるサル痘ウイルス感染症には極めて有用な薬剤であることが示唆される。

シドフォビルの経口投与可能なプロドラッグとしての薬剤 (CMX001, Chimerix Inc., NC) による治療効果に関する研究も進められている。

- 3) ウイルス性出血熱の教育用プログラム (講習会での教育内容)  
「第3回一類感染症ワークショップ」  
(H25年7月27-28日、独立行政法人国

立国際医療研究センター) において、ウイルス性出血熱の治療法に関する講演を担当した。

### D. 考察

一類感染症に分類される痘瘡を含むウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬による治療法の現状と最近の研究開発の動向を調査した。In vitro で比較的強い増殖抑制効果を示す抗ウイルス薬が開発され、中には臨床応用に向けて研究がなされている。

今回の調査により明らかにされたことは、ウイルス性出血熱に対して、発症後に投与して治療効果が期待できることは、かなり限られた場合 (例えば、発症後極めて早期に投与するような条件) であった。多くの場合、曝露後投与による発症予防や症状の軽症化が期待できることが示されているだけである。その中で、中和活性を有する単クローン抗体投与による治療薬の開発・評価研究が積極的になされていることが、最近のウイルス性出血熱の治療法の開発研究において特徴的なことのひとつであった。

また、医療従事者や家族等の患者との直接的接触や針刺し事故を起こすリスクの高い人には、抗ウイルス薬による予防的治療が可能な時代になりつつあることが明らかにされた。最近、日本でも重症熱性血小板減少症候群という、新規プニヤウイルスによる致死率の高いウイルス感染症が日本でも流行していることが明らかにされた。この疾患を含めて、抗ウイルス薬による治療法の開発の動向について、注視していくこ

とが重要であり、それが一類感染症患者に対応することのある臨床現場の医師や医療従事者に提供することも求められる。

## E. 結論

医療従事者向けウイルス性出血熱関連針刺し事故発生時の対応マニュアルを作成し提案した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J*

*Infect Dis* (in press)

2) Nakayama E, Saijo M. Animal Models for Ebola and Marburg virus infections. *Front Microbiol.* 2013 Sep 5;4:267

### 2. 学会発表

- 1) 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 宇田晶彦, 谷口怜, 福岡藍子, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の確定診断に使用されるコンベンショナル PCR の評価, 及びリアルタイム定量 PCR との比較. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 2) 福岡藍子, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 下島昌幸, 森川茂, 前田健, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の血清学的診断法の開発. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 3) 長谷川秀樹, 亀井敏昭, 高橋徹, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 中島典子, 福士秀悦, 下島昌幸, 前田健, 水谷哲也, 森川茂, 西條政幸. 日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群の1剖検例. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 4) 西條政幸, 高橋徹, 前田健, 水谷哲也, 大松勉, 吉河智城, 谷英樹, 福士秀悦, 下島昌幸, 福岡藍子, 緒方もも子, 鈴木忠樹, 中島典子, 片野晴隆, 永田典代, 長谷川秀樹, 山岸拓也, 倉根一郎, 森川

- 茂, 後方視的に重症熱性血小板減少症候群と診断された 11 名のウイルス学的・臨床的・疫学的研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸
- 5) 森川茂, 木村昌伸, 福士秀悦, 福間藍子, 加来義浩, 朴ウンシル, 谷英樹, 吉河智城, 井上智, 今岡浩一, 下島昌幸, 西條政幸, 前田健. SFTS ウイルス抗体陽性動物の調査 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸
- 6) 谷口怜, 福士秀悦, Masangkay Joseoh, 渡辺俊平, 大松勉, 下田宙, 前田健, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 下島昌幸, 西條政幸, 明石博臣, 吉川泰弘, 久和茂, 森川茂. フィリピンのコウモリからの重症熱性血小板減少症候群ウイルスに反応する抗体の検出 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸
- 7) 宇田晶彦, 福士秀悦, 加来義浩, 吉河智城, 下島昌幸, 新倉綾, 井上智, 安藤秀二, 前田健, 西條政幸, 森川茂. マダニからの SFTS ウイルス遺伝子の検出. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸
- 8) 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 福間藍子, 谷口怜, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する ribavirin の in vitro 増殖抑制効果. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸
- 9) 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 福間藍子, 緒方もも子, 下島昌幸, 森川茂, 西條政幸. ナイジェリアにおけるリフトバレー熱の血清疫学. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸
- 10) 谷英樹, 下島昌幸, 福間藍子, 谷口怜, 吉河智城, 福士秀悦, 森川茂, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス GP を外套したシュードタイプ VSV の作製. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸
- 11) 高橋徹, 前田健, 亀井敏昭, 水谷哲也, 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 長谷川秀樹, 中島典子, 鈴木忠樹, 永田典代, 片野晴隆, 山岸拓也, 大石和徳, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の日本における初症例 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年11月10-12日, 神戸
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## 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 獣医科学部 部長

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。これまでに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、ヒトの臨床検体輸送における注意事項に関してマニュアルを作成した。今年度は、これまでに作成したマニュアルを「一類感染症 VHF 診療手引き」として刊行するため、担当箇所の最終稿をまとめた。また、医療関係者向け公開セミナー「第3回 一類感染症ワークショップ」において「バイオセーフティーと感染研での検査診断」に関して関係者に周知した。

### 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。これらを総括的にまとめたマニュアルをこれまでに作成した。

その後、一類感染症疑い患者の検体ではないが、ヒトの検体輸送で発生した運搬容器の破損事案の経験から、特に検体輸送における注意事項に関してマニュアルを作成した。

また、中国で最近発生した新興ウイルス感染症

である重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は、臨床的にウイルス性出血熱と鑑別が必要になる場合があり得るため、その検査体制等に関してまとめた。本年度は最終年であり、マニュアルの刊行に向けて担当箇所の最終稿をまとめる。また、予定されている、医療関係者向け公開セミナー「第3回 一類感染症ワークショップ」においてバイオセーフティーと感染研での検査診断に関して講演し、参加者にこれらに関して周知することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1) マニュアル作成

これまでに、国立感染症研究所で実施する一類感染症等の疑い患者の行政検査を実施する際の手続きを含めた手順等、実施される検査項目、患者の臨床検体の輸送、検体輸送時の注意事項などをマニュアル原案として作成した。今年度はマニュアルの細部にわたって、研究班の研究代表者、他の研究分担者らと打ち合わせを行い、マニュアルを完成する。

#### 2) 重症熱性血小板減少症候群の検査体制等

本マニュアルは、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、天然痘を対象とするが、

最近、国内でも患者発生が相次いでいる重症熱性血小板減少症候群は、時にウイルス性出血熱との鑑別対象となり得る。そこで、その検査体制に関してまとめた。

### 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 年度、24 年度に引き続き本研究班の主催する医療関係者を対象とした研修会（ワークショップ）で、「パイオセーフティと感染研での検査診断」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

一類感染症に指定される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、南米出血熱が疑われた場合には、国立感染症研究所でのみ実験室診断が可能である。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、SFTS 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。エボラ出血熱等が疑われた場合、臨床所見だけでは確定診断することが困難であるが、流行地の渡航歴など必要なチェック事項をまとめた。これらを満たした患者検体は、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関してもマニュアルに反映した。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ウイルス性出血熱が疑われた場合の国立感染症研究所での行政検査のために臨床検体を輸送する際、その輸送は病

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。検体等の輸送に関しては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、感染症発生动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。輸送に際しての特に注意する点に関してもマニュアルに反映した。これらのマニュアル案を研究代表者、他の研究分担者の担当するマニュアルの各事項との整合性、フォーマット等を統一する打ち合わせを行い、マニュアル最終案が作成された。

### 2) 重症熱性血小板減少症候群の検査体制等

重症熱性血小板減少症候群（Severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS）は、2009 年に中国で流行し、2011 年にダニ媒介性の新興ブニヤウイルス感染症として病原ウイルスが同定された新興ウイルス感染症である。その後中国では年間 1,000 名以上の患者が発生している。日本でも平成 24 年秋に死亡した患者が SFTS の国内初症例として確定診断された。その後疑い患者の実験室診断により、平成 25 年の 3 月以降の患者は 40 名が確定診断されている。SFTS ウイルスは国内にも存在し、複数種のマダニがウイルスを保有し、野生動物やイヌなどがウイルスのマダニとの感染サイクルを形成することがわかった。ウイルスの分布からこれまで患者が報告されている西日本以外にも患者発生のリスクがある。本感染症は、平成 25 年 3 月に感染症法の 4 類感染症に指定され、SFTS ウイルスは 3 種病原体に指定された。SFTS ウイルスの核酸検査は、国内の地方衛生研究所（全国都道府県/政令市衛生研究所）に配布され実施可能な状況である。SFTS ウイルスの核酸検査は、一次検査を地方衛生研究所で実施し、一次検査で陽性であった場合、国立感染症研究所ウイルス第一部で確定検査を実施している。患者血清中のウイルス特異抗体を検出する血清診断は、現在国立

感染症研究所ウイルス第一部でのみ実施している。これに関しては、今年度の本研究班主催ワークショップでも参加者の医療関係者に周知した。

### 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「第3回 一類感染症ワークショップ」(平成25年7月27日, 新宿区)において「バイオセーフティーと感染研での検査診断」に関して講演し、参加者にこれらの情報を周知した。特にバイオセーフティーレベルと病原体の関係、国立感染症研究所で可能な検査、検体輸送に関して参加者に周知した。また、臨床的にウイルス性出血熱との鑑別が必要な SFTS の実験室診断法についても周知した。

## D. 考察

ウイルス性出血熱は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。このため、確定診断には、実験室診断が必須である。ウイルス性出血熱の原因ウイルスは、感染症法の1種病原体に指定されBSL4施設でのみ取り扱いができる。現在、稼働しているBSL4施設は国内にないため、国立感染症研究所では実施可能な検査法に関しても医療関係者に周知した。疑い患者の臨床検体を国立感染症研究所へ輸送し実験室診断による検査を実施する際の注意事項に関しても周知した。国内でも患者が発生しているSFTSは、一類感染症のウイルス性出血熱と臨床的に類似する点があることから、その検査体制の現状についても周知した。また、病原対のバイオセーフティーに関しても周知した。これらにより、ウイルス性出血熱を疑った場合の適切な患者検体の処理や国立感染症研究所での検査が可能となると考えられる。

## 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検査診断」「検体輸送の注意点」などに関してマニュアルを作成した。また、これらを医療関係者に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

総括報告書にまとめて記載。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Uda A, Sekizuka T, Tanabayashi K, Fujita O, Kuroda M, Hotta A, Sugiura N, Sharma N, Morikawa S, Yamada A. Role of Pathogenicity Determinant Protein C (PdpC) in Determining the Virulence of the *Francisella tularensis* Subspecies *tularensis* SCHU. PLoS One. 2014 Feb 18;9(2):e89075.
- 2) Toru Takahashi, Ken Maeda, Tadaki Suzuki, Aki Ishido, et al., Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. J Inf Dis., 2014 Mar;209(6):816-27.
- 3) Hotta A, Fujita O, Uda A, Sharma N, Tanabayashi K, Yamamoto Y, Yamada A. and Morikawa S. In vitro Antibiotic Susceptibility of *Francisella tularensis* isolates from Japan. Jpn. J. Infect. Dis. 2013;66(6):534-6.
- 4) Fujita O, Hotta A, Uda A, Yamamoto Y, Fujita H, Shinya F, Asano S, Morikawa S, Tanabayashi K, Yamada A. Identification of the source of *Francisella tularensis* infection by a multi-locus variable-number tandem repeat analysis. Jpn. J. Infect. Dis. 2013;66(6):543-5.
- 5) Neekun Sharma, Akitoyo Hotta, Yoshie Yamamoto, Akihiko Uda, Osamu Fujita, Toshio Mizoguchi, Junji Shindo, Chun-Ho Park, Noboru Kudo, Hitoshi Hatai, Toshifumi Oyamada, Akio Yamada, Shigeru Morikawa, and Kiyoshi Tanabayashi. Serosurveillance for *Francisella tularensis* among wild animals in Japan using a newly developed competitive ELISA. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, in press
- 6) Arai S, Nguyen ST, Boldgiv B, Fukui D, Araki K, Dang CN, Ohdachi SD, Nguyen NX, Pham TD, Boldbaatar B, Satoh H, Yoshikawa Y, Morikawa S, Tanaka-Taya K, Yanagihara R, Oishi K. Novel Bat-borne Hantavirus, Vietnam. Emerg Infect Dis. 2013 Jul;19(7):1159-61.
- 7) Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, and Takeda M. Canine Distemper Virus Associated



with a Lethal Outbreak in Monkeys Readily Adapted to Use Human Receptors. J Virol. 2013, 2013 Jun;87(12):7170-5.

- 8) Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzuki Y, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Fukushi S, Mizutani T, Yoshikawa T, Otsuki N, Kurane I, Komase K, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Takeda M, Morikawa S. Lethal Canine Distemper Virus Outbreak in Cynomolgus Monkeys in Japan in 2008. J Virol. 2013, 87(2): 1105-1114
- 9) Neekun Sharma, Akitoyo Hotta, Yoshie Yamamoto, Osamu Fujita, Akihiko Uda, Shigeru Morikawa, Akio Yamadaa, Kiyoshi Tanabayashia. Detection of *Francisella tularensis*-specific antibodies in patients with tularemia using a novel competitive enzyme-linked immune- sorbent assay. Clinical and Vaccine Immunology, 2013 20(1): 9-16  
(和文)
- 10) 下島昌幸、福士秀悦、谷 英樹、吉河智城、森川 茂、西條政幸：日本における重症熱性血小板減少症候群、ウイルス 63: 7-12, 2013.
- 11) 森川 茂：重症熱性血小板減少症候群、獣医学雑誌 17(2)142-143, 2014.
- 12) 森川 茂：重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の概要、Journal of Veterinary Medicine (獣医畜産新報) 67(3):167-170, 2014

## 2. 学会発表

- 1) 前田健、高橋徹、奥田優、水谷哲也、山岸拓也、森川茂、下島昌幸、西條政幸 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの分離・同定 第 156 回日本獣医学会学術集会 2013.9.20~22 岐阜大学
- 2) 森川茂、木村昌伸、福士秀悦、加来義浩、朴ウンシル、鈴木道雄、井上智、今岡浩一、柳井徳麿、下島昌幸、西條政幸、前田健 動物の SFTS ウイルス抗体調査 第 156 回日本獣医学会学術集会 2013.9.20~22 岐阜大学
- 3) Nguyen Dung、下田宙、濱崎千菜美、寺田農、野口慧多、鯨田流星、高野愛、森川茂、前田健 飼育犬から重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスと交差する抗体の検出 第 156 回日本獣医学会学術集会 2013.9.20~22 岐阜大学
- 4) 谷口怜、福士秀悦、Joseph Masangkay、渡辺

俊平、大松勉、下田宙、前田健、下島昌幸、西條政幸、明石博臣、吉川泰弘、久和茂、森川茂 フィリピンのコウモリからの SFTS ウイルスと交差する抗体の検出 第 156 回日本獣医学会学術集会 2013.9.20~22 岐阜大学

- 5) 宇田晶彦、福士秀悦、加来義浩、吉河智城、下島昌幸、新倉綾、安藤秀二、川端寛樹、高野愛、前田健、藤田博己、澤邊京子、西條政幸、森川茂 マダニからの SFTS ウイルス遺伝子の検出 第 156 回日本獣医学会学術集会 2013.9.20~22 岐阜大学
- 6) 吉河智城、福士秀悦、谷英樹、宇田晶彦、谷口怜、福間藍子、前田健、高橋徹、森川茂、下島昌幸、西條政幸 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の確定診断に使用されているコンベンショナルPCR の評価、及びリアルタイム定量PCR との比較 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 2014.11.10~12 神戸国際会議場
- 7) 福間藍子、福士秀悦、谷英樹、吉河智城、谷口怜、下島昌幸、森川茂、前田健、西條政幸 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の血清学的診断法の開発 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 2014.11.10~12 神戸国際会議場
- 8) 西條政幸、高橋徹、前田健、水谷哲也、大松勉、吉河智城、谷英樹、福士秀悦、下島昌幸、福間藍子、緒方もも子、鈴木忠樹、中島典子、片野晴隆、永田典代、長谷川秀樹、山岸拓也、倉根一郎、森川茂 後方視的に重症熱性血小板減少症候群と診断された 11 名のウイルス学的・臨床的・疫学的研究 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 2014.11.10~12 神戸国際会議場
- 9) 森川茂、木村昌伸、福士秀悦、福間藍子、加来義浩、朴ウンシル、谷英樹、吉河智城、井上智、今岡浩一、下島昌幸、西條政幸、前田健 SFTS ウイルス抗体陽性動物の調査 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 2014.11.10~12 神戸国際会議場
- 10) 谷口怜、福士秀悦、Joseph Masangkay、渡辺俊平、大松勉、下田宙、前田健、福間藍子、吉河智城、谷英樹、下島昌幸、西條政幸、明石博臣、吉川泰弘、久和茂、森川茂 フィリピンのコウモリからの重症熱性血小板減少

症候群ウイルスに反応する抗体の検出 第  
61 回日本ウイルス学会学術集会 2014.11.10  
～12 神戸国際会議場

- 11) 宇田晶彦、福士秀悦、加来義浩、吉河智城、  
下島昌幸、新倉綾、井上智、安藤秀二、前田  
健、西條政幸、森川茂 マダニからの SFTS  
ウイルス遺伝子の検出 第 61 回日本ウイル  
ス学会学術集会 2014.11.10～12 神戸国際  
会議場
- 12) 谷英樹、下島昌幸、福間藍子、谷口怜、吉河  
智城、福士秀悦、森川茂、西條政幸 重症熱  
性血小板減少症候群ウイルス GP を外套した  
シュードタイプ VSV の作製 第 61 回日本ウ  
イルス学会学術集会 2014.11.10～12 神戸  
国際会議場
- 13) 高橋徹、亀井敏昭、前田健、水谷哲也、下島  
昌幸、福士秀悦、谷英樹、吉河智城、森川茂、  
長谷川秀樹、中島典子、鈴木忠樹、永田典代、  
片野晴隆、山岸拓也、大石和徳、西條政幸 重  
症熱性血小板減少症候群(SFTS)の日本におけ  
る初症例 第 61 回日本ウイルス学会学術集  
会 2014.11.10～12 神戸国際会議場
- 14) 前田健、濱崎千菜美、久保翔太郎、遠藤泰之、  
寺田農、楯田流星、高野愛、下田宙、森川茂  
国内飼育犬から重症熱性血小板減少症候群  
(SFTS)ウイルスに対する抗体の検出 第 61  
回日本ウイルス学会学術集会 2014.11.10～  
12 神戸国際会議場

#### 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

## 一類感染症の積極的疫学的調査の手引き作成

研究分担者 中島一敏 国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官

### 研究要旨：

我が国のウイルス出血熱（VHF）発生時対応ガイドラインを作成するために、接触者調査手法及びクライシス・コミュニケーションについて、インターネット等を用い情報収集を行った。接触者調査手法は、簡便性・合理性・実践活用を踏まえた改定の有無などから有用性を評価したところ、2012年に改定された英国のACDPガイドラインが最も有用だと考えられた。

感染症発生時のコミュニケーションは、しばしば、マスコミ対応が目されるが、クライシス・コミュニケーションは、受身的な対応ではなく、適切なタイミングで、適切な情報を、必要な対象者へ提供共有し、信頼関係を構築するという能動的な働きかけであり、双方向の相互理解のプロセスであると考え。医療機関が、クライシス・コミュニケーションを積極的に行うことで、感染症に伴う誤解、偏見、差別を防ぎ、よりよい感染症対策が実施できることに繋がるものとする。

以上の観点を踏まえ、我が国のガイドラインの関連章を分担執筆した。

### A. 研究目的

本研究班におけるエボラ出血熱、マールブルク出血熱、ラッサ熱等のウイルス出血熱 Viral Haemorrhagic fever (VHF) 発生時ガイドライン作成、特に疫学調査、接触者調査の情報収集目的で、当分担研究では、文献のシステマティックレビュー（H23年）、欧州(WHO, ECDC, SMI, RKI, HPA)視察（H23年）、米国視察（CDC）（H24年）を行い、WHO、ECDC、英国、ドイツ、オランダ、スイス、米国における発生時対応・接触者調査について情報収集を行った。H25年度は、ガイドライン刊行に向けて、これらの国・地域におけるアップデートの有無を確認するとともに、カバーできていない地域の情報を収集した。その上で、我が国の発生時疫学調査について検討を行った。

また、発生時対応にて課題となるクライシス・コミュニケーションについて、ガイドラインに反映させるため、文献的考察を行った。

### B. 研究方法

- 1, 世界保健機関（WHO）、欧州機関、米国CDCにおけるウイルス出血熱対応ガイドラインのアップデートの確認
  - ・ WHO, 欧州疾病センター（ECDC）、独ロバート・コッホ研究所（RKI）、英HPA（現HPE）、米疾病センター（CDC）のVHF対応ガイドラインについて、インターネット検索及び各機関のホームページから更新情報を確認した。
- 2, 豪州のVHF対応ガイドライン検索
  - ・ 豪州のガイドラインにつき、インターネットを用いて検索、情報収集した。
- 3, 我が国のVHF発生時疫学調査・接触者調査手法に対する各国のガイドライン有益性の検討
  - ・ 各国のガイドラインにおける接触者調査手法特に接触者のリスク分類において、分類の妥当性・単純性、リスク分類と発生時対応との連動、ガイドラインの評価の有無を指標として評価した。

- ・ 我が国の接触者調査のリスク分類と対応について検討立案した。

#### 4, 我が国のVHF発生時クライシス・コミュニケーションについての文献的考察

感染症発生時のクライシス・コミュニケーションに関する文献の収集レビュー

#### 5, 医療機関における我が国のVHF発生時対応ガイドラインの作成

(倫理面への配慮) 本研究は、文献的考察及び専門家との意見交換によって構築されており、個人情報を取り扱わないため、倫理面への問題は生じない。

### C. 研究結果

#### 1, WHO, 欧州, 米国におけるVHF発生時対応ガイドラインの更新情報

2012年の英国におけるガイドライン (Advisory Committee on Dangerous Pathogen: ACDP発行 Management of Hazard Group 4 viral haemorrhagic fevers and similar human infectious diseases of high consequence、以下ACDPガイドライン) を除きガイドラインの更新は無かった。ACDPガイドラインについては、本研究班の他の分担研究で、邦語訳版が作成されている)

当ガイドラインは、1996年版のガイドラインの改訂版であるが、96年版の運用実績に基づく評価・レビュー、長期にわたる議論を踏まえて改定に至ったものである。

#### 2, 豪州のガイドライン

国としてのVHF発生時対応ガイドラインは特定できなかったが、州 (Queens, Victoria) 単位では、ファクトシート様のVHF対応の要点を整理したドキュメントを公開している。接触者については、以下のように分類・定義されている。

- ・ 接触者：患者の発病から3週以内に、患者もしくは感染した者の分泌物や組織の曝露を受けた者

接触者は以下の3つのカテゴリーに分類可能

- ・ カジュアル接触者：患者と直接の接触はない

が、同じ航空機に搭乗していた、同じホテルに滞在した等、近傍にいた者。

疾患や症状などの情報は提供することは可能だが、特別なサーベイランスは必要ない。

- ・ 濃厚接触者：患者と同居していた、看護した、ハグした、患者検体を取り扱った者  
患者の感染が確定された場合は、自身で一日に2回の体温測定を行う自己管理式の監視下におかれる。
- ・ 高リスク接触者：感染性を有する期間にある患者と粘膜接触 (キス、性交渉) があつたか、もしくは、針刺しや他の患者の血液・体液による汚染を伴う刺傷を受けた者  
患者でVHFが疑わしいと考えられた場合には直ちに自己管理式サーベイランス下におかれる。

濃厚接触者や高リスク接触者が、38℃以上の発熱や他の症状を呈した場合は、直ちにVHF患者として隔離、治療を行う。

#### 3, WHO, 欧州, 米国, 豪州のガイドライン比較

豪州、米国を除いたガイドラインの中で、最も実践的で、実際の活用例によるフィードバックを受けた改正が行われたのは英国のACDPガイドラインであるとの評価はH23年度分担研究で行った。

米国は、「集中治療が可能な全ての医療機関でVHF患者管理が行えるべきである。感染制御については、基本的な感染管理が適切に行われることが重要」とのスタンスから、国内向けに特別なガイドラインは作成していない。(H24報告)

豪州のガイドライン (ファクトシート) は、分類はシンプルであるが、个人防护具 (PPE) の私用の有無で接触者のリスクが分類されていない事が、ACDPガイドラインとの相違である。アフリカ諸国で発生したエボラ出血熱、マールブルグ出血熱の対応では、PPE着用などの基本的な感染防護が感染防御で重要である事が理解されており、豪州のリスク分類は一部合理性に問題があると考えられた。