

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入れて、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の対応ガイドランス（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。連携体制の構築 医療機関の受診者とのコミュニケーション 医療従事者へのコミュニケーション 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。同地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．獣医学雑誌 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～エピ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, 鎌田流星, 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 割検例．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)

