

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興研究事業研究事業）  
分担研究報告書

ノロウイルスの感染制御に関する研究

研究分担者	飯沼由嗣	（金沢医科大学・臨床感染症学・教授）
研究協力者	馬場尚志	（金沢医科大学・臨床感染症学・准教授）
研究協力者	野田洋子	（金沢医科大学病院・感染制御室・課長）

研究要旨

有効なノロウイルス感染制御のための指針作成を目標に、我が国におけるアウトブレイクの実態調査、国内外のガイドラインやマニュアル類の調査検討、迅速かつ高感度なノロウイルス検出法の開発および地域における流行状況の情報共有システムの構築を行った。迅速遺伝子抽出と LAMP 法を組み合わせた迅速診断法は、迅速抗原検査と同等以上の感度が得られた。また、地域での流行状況の情報共有システムを構築し、流行期において必要と考えられる感染対策について情報収集し、指針作成のための資料とした。

A. 研究目的

本研究では、冬期のウイルス性流行性下痢症の原因病原体として重要なノロウイルスの施設内感染制御に関する研究を行うことを目的とした。わが国の施設内アウトブレイクの実態調査と対策指針作成のための情報収集、国内外のノロウイルス感染制御に関するガイドラインの調査研究、ノロウイルス迅速診断のための検査試薬の評価などを行い、施設内感染予防対策のための指針を作成することを最終目標とする。

B. 研究方法

1) わが国の施設内アウトブレイクの実態調査

施設内アウトブレイクの実態についての概要調査及び比較的大規模なアウトブレイク事例の解析のための情報収集を行う。

2) ノロウイルス感染制御のためのガイドライン、マニュアル等の調査研究

指針作成のための資料とするために、国内外の各種ガイドライン、マニュアル類を収集し、その内容を調査する。

3) 迅速かつ高感度なノロウイルス遺伝子検査法の開発

遺伝子検査の前処理（ウイルス RNA の抽出）を大幅に簡略化し、LAMP 法を用いて最短 1 時間程度での検出を可能とする方法を確立する。また、そ

の方法に基づき、市販迅速抗原検査キットの感度・特異度の評価も行う。

4) ノロウイルス施設内感染対策指針の作成

従来のマニュアルでは、不十分であった流行フェーズに基づく感染対策指針の作成を行う。また、流行フェーズにもとづく感染対策を行うため、石川県内の感染制御認定看護師の協力のもと、地域での流行状況の情報共有を行う。

倫理面への配慮 3) については「感染性胃腸炎に対する LAMP 法を用いた簡易病原体検出法の検討」( 受付番号 189 )、4) については「流行性市中感染症の多施設共同サーベイランスの検討」( 受付番号 192 ) として、それぞれ金沢医科大学の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) わが国の施設内アウトブレイクの実態調査

ノロウイルスに関連するアウトブレイクとしては、1) 食品を介したアウトブレイク（いわゆる食中毒）と 2) ノロウイルス胃腸炎患者を発端とした施設内アウトブレイクに大きく区分される。ただし、施設内アウトブレイクの原因が、いわゆる食中毒によって発生する場合もある。

食中毒に関する我が国の発生状況に関しては、厚生労働省から事例数および患者数として報告

されている。一方、施設内アウトブレイクに関しては、各保健所において把握されているものの、わが国におけるまとまった報告はない。

このため、全国保健所長会宛に、ノロウイルス施設内感染アウトブレイクの実態調査のためのアンケート調査への協力を依頼した。対象は、保健所設置市の保健所とし、次年度実施の予定である。また比較的大規模な施設内アウトブレイク事例の詳細情報の収集についても、協力可能な保健所に依頼する予定である。

本年度は、比較的大規模な食品関連また医療施設内感染アウトブレイクが数多く報告されている。食品関連では、主として感染した職員からの食品の汚染が、医療施設内感染では、主にノロウイルス胃腸炎患者からの直接または環境汚染からの伝播が考えられた。

## 2) ノロウイルス感染制御のためのガイドライン、マニュアル等の調査研究

海外では、米国 CDC ( Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines, 2011 および Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings, 2011 )、英国 ( Guidelines for the management of norovirus outbreaks in acute and community health and social care settings, 2012 )、わが国ではノロウイルスなどの感染性胃腸炎による院内感染対策防止手順資料集 ( 国立国際医療センター 切替照雄, 2012 ) 他、東京都はじめ多くの自治体から様々な形でマニュアル類が発行されている。内容的には類似した部分も多く、ノロウイルスの施設内アウトブレイク対策に有効な介入方法の systematic reviews などにも参考に、指針作りの参考資料とする予定である。

## 3) 迅速かつ高感度なノロウイルス遺伝子検査法の開発

従来便からのノロウイルス RNA 抽出は専用のキットを用いて非常に煩雑かつ時間のかかる手技が必要であった。今回 LAMP 法をベースに迅速高感度な遺伝子検査法を開発するにあたり、LAMP 法のための遺伝子抽出法 ( PURE, Procedure for

Ultra Rapid Extraction ) を応用し ( PURE for NV )、30 分程度で抽出を行うことが可能となる方法の開発を行った。

ノロウイルス胃腸炎を疑われて提出された計 18 検体の臨床便検体を用いて preliminary な検討を行った。PURE for NV にて RNA を抽出し、Loopamp ノロウイルス GI, II 検出試薬キット ( 栄研化学 ) にて判定を行った。迅速抗原検査キット ( イムノキャッチ ) 陽性 7 検体中、6 検体が LAMP GII 陽性となった。ただし陰性となった 1 検体はノロウイルス胃腸炎は臨床的に否定的であった。また抗原検査キット陰性の 11 検体中 1 検体が LAMP GII 陽性となった。この 1 検体は小児外来下痢患者の検体であった。また陽性検体については、1000 倍希釈でも LAMP 法による検出が可能であった。

## 4) 流行フェーズを考慮したノロウイルス施設内感染対策指針の作成

ノロウイルスは季節性の流行 ( 11~1 月 ) を示すため、流行状況に基づき適切な感染対策を行うことが、有効かつ医療現場の混乱を少なくするためには必要と考えられる ( 図 1、2 )。石川県の感染制御認定看護師の協力のもと、各施設の流行状況を毎週報告してもらい、石川県を能登、金沢、加賀の 3 地域に区分して、感染対策流行情報の共有 ( ノロウイルスおよびインフルエンザウイルス ) を行った ( 図 3 )。

流行フェーズを考慮した有効な感染対策について、各施設から情報を収集し、指針作成のための資料とする予定である。

## D. 考察

様々なガイドライン、マニュアル類が発行され、行政を中心に啓発活動が行われているにもかかわらず、今シーズンもノロウイルスの大規模な食中毒および施設内アウトブレイクが多発しており、その効果は不十分な状況となっている。

ノロウイルスの施設内感染アウトブレイクは、多くはノロウイルス胃腸炎を発症した入院患者、時に職員からの感染伝播を発端として、入院 / 入所者および職員に感染し、さらに二次、三次の感染者を引き起こすことで規模が拡大していく。ノロウイルスの感染対策の困難さの原因として、1)

感染力が極めて強いこと、2) 患者便中に長期にウイルスが排出されること(無症候性の場合もある)、3) 免疫が保持されないこと、4) アルコール抵抗性であること、5) 環境を広く汚染し、様々な環境中に長期に生存すること、6) 検査診断が困難なこと、7) 職員も感染し、職員から患者あるいは職員同士の感染がしばしばみられること、8) ワクチン、治療薬がないこと、などが挙げられる。

このように、ノロウイルスは感染対策が非常に困難な病原体であるが、今回我々は以下のアプローチによってより有効な感染制御策の構築を図ろうとしている。まず、わが国における施設内ノロウイルス感染アウトブレイクの特徴を把握、解析し、これまでのガイドライン、マニュアル類に不足している部分を補うことが必要である。特に、ノロウイルスは流行期が存在するため、流行期に特別強化した対策を行う流行フェーズに応じた感染対策指針を作成することが必要と考えられる。

さらに、迅速抗原検査キットの感度不足が指摘されているが、迅速遺伝子抽出法と新しい遺伝子診断技術である LAMP を組み合わせて、高感度かつ迅速な診断検査キットの開発を試みることにした。今回開発を試みている迅速診断法については、少なくとも抗原検査キット以上の感度が得られることが preliminary な実験結果より明らかになった。次の流行期にはさらに多くの臨床検体を用いて検討を行い、また標準的な遺伝子抽出法との比較を行いつつ評価する予定である。

流行フェーズにもとづく感染対策指針については、まずその前提となる地域での流行状況の情報共有を石川県の感染制御認定看護師の協力のもと開始した。現在各施設から毎週発生状況の報告をもらい、集約したデータをフィードバックしている。各施設から流行期において有効と考えられる感染対策を収集し、指針作成のための資料とした。また、指針は次流行シーズンに間に合うように作成し、作成した指針に基づき、各施設にて感染対策マニュアルの作成、修正を行い、次シーズンの流行期に施設内アウトブレイク対策への有用性について評価する予定である。

## E. 結論

ノロウイルスの感染防止対策は数多くの要因により困難であるとされる。迅速かつ高感度な検出法の開発、地域での流行状況の情報共有と流行フェーズに応じた感染対策指針の作成が施設内感染制御には必要と考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得           なし

2. 実用新案登録   なし

3. その他           なし

表 1 迅速

遺伝子抽出および LAMP 法を用いたノロウイルスの検出：結果

		LAMP G2		計
		陽性	陰性	
IC(イムノキャッチ®)	陽性	6	1*	7
	陰性	1**	10	11
計		7	11	18

\*長期入院患者でノロウイルス胃腸炎は臨床的に否定的

\*\*小児外来患者

ノロウイルス G1 はすべて陰性であった

図 1 市中の感染性（ノロウイルス）胃腸炎流行状況を考慮した対応

### 市中の感染性(ノロウイルス)胃腸炎流行状況を考慮した対応

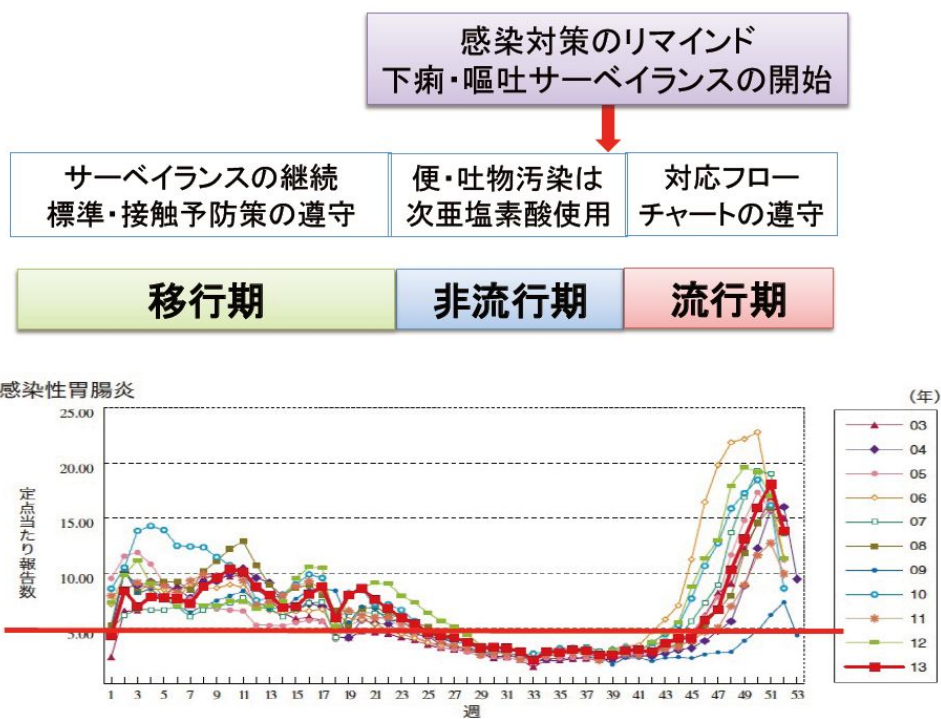


図2 市中・院内感染性（ノロウイルス）胃腸炎流行状況と対応（概要）

**市中・院内感染性(ノロウイルス)胃腸炎流行状況と対応**

地域感染対策ネットワーク、感染対策加算ネットワーク、行政...

	地域での発生情報		施設内での発生情報		
	なし	あり 少数～多数	外来	病棟内単発	病棟内多発
発生状況	非流行期	流行期～移行期	流行期～流行極期	流行極期	アウトブレイク期
サーベイランス	-	実施	実施	実施	実施
環境整備	便・吐物の取扱注意	標準・接触予防策の遵守 ノロ対応フローチャートの遵守		←に加えて、環境整備に次亜塩素酸使用	←に加えて、有効な手指消毒薬の配備
患者の受入 移動、等	-	新入院患者、外泊後患者、 職員の胃腸炎症状の確認		←に加えて、接触者(患者、職員)の監視	←に加えて、当該病棟の面会制限、新規患者受入、移動の制限を考慮

図3 協力施設におけるノロウイルス流行情報の共有

## 感染性(ノロウイルス)胃腸炎流行状況 20××年/○/□～○/■(△週)速報



