

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
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)
分担総合研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

輸入感染症の調査に関する研究

研究分担者 加藤康幸 独)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・室長

研究要旨:

一類および二類感染症,髄膜炎菌感染症の先進国への輸入事例について文献的検討を行った。いずれもまれであるが,まれだがサハラ以南アフリカへの渡航者を中心に渡航者の症例が認められる。黄熱予防接種などの機会にこれらの疾患の啓発も望まれる。

輸入感染症の中で比較的頻度の高い腸チフス・パラチフスに対して,抗菌薬を使用後,解熱までに7日を越える場合は再発する可能性が高く,治療期間の延長や抗菌薬併用の必要性を検討する必要がある。また,当院で経験した興味深い輸入症例についても検討し,論文で公表した。

A. 研究目的

- ・ 先進国における高病原性感染症の輸入事例について明らかにする
- ・ 当院で経験された輸入感染症について検討し,有効な治療および予防策を検討する
- ・ 研究班の病原体管理システムについて臨床的側面から貢献する

1) 先進国における高病原性感染症の輸入例の調査

一類および二類感染症,髄膜炎菌感染症の輸入例について,文献的な検討を行った。

2) 国立国際医療研究センター病院における輸入感染症例の検討

当院で経験された海外での動物咬傷症例(2005年1月から2013年3月),腸チフス・パラチフス症例(2006年1月から2013年

B. 研究方法

12月)について後方視的に検討した。また、興味深い輸入感染症例について症例報告を行った。

(倫理面からの配慮について)

後方視的研究について、国立国際医療研究センター倫理委員会で審査を受け、研究実施の許可を得た。

C. 研究結果

1) 先進国における高病原性感染症の輸入例の調査

ウイルス性出血熱の輸入事例は2001年から2012年に9例認められた。内訳はラッサ熱6例、マールブルグ病2例、クリミア・コンゴ出血熱1例であった。推定感染地は8例がサハラ以南アフリカであった。少なくとも5例が推定感染地で発症後、先進工業国に入国しており、うち2例は治療目的の搬送であった。予後は生存3名、死亡5名、不明1名であった。輸入国での二次感染事例を認めなかった。なお、ペストの報告は認めなかった。

二類感染症のうち、有効な予防接種があるジフテリアは11例の報告があった。うち9例は皮膚ジフテリアの症例であり、背景に不十分な予防接種歴が認められた。ポリオの報告は2例のみ(パキスタン オーストラリア、ナイジェリア シンガポール)であり、いずれも輸出国出身者による持ち込みであった。いずれの疾患も輸入国で二次感染事例は発生しなかった。なお、2004年以降家禽の間に定着した鳥インフルエンザ(H5N1)に関しては、渡航者による輸入事例は1例のみであった。また、2012年9月に初めて認識された中東由来の新型コロナ

ウイルス(HCoV-EMC)による重症呼吸器感染症は、家族内感染がまれに起きうることが報告されている。

2000年のHajjにおける集団発生以後、海外渡航者の髄膜炎菌感染症の症例報告は11件認められた。うち、アフリカにおける髄膜炎ベルト地帯で感染したと考えられるのは4例のみであり、先進国を含めた様々な国での感染が推定された。輸入国での二次感染事例を認めなかった。ほとんどの症例で渡航前の予防接種は行われていなかった。

2) 国立国際医療研究センター病院における輸入感染症例の検討

• 動物咬傷例:248名(男性141名、女性107名)が動物咬傷のため受診した。平均年齢は35.3(範囲2-79)であった。ほとんどの患者はアジア(タイ22.5%、中国13.3%、インドネシア12.5%、インド10.5%)で受傷した。渡航目的は観光(63.3%)、出張(15.3%)、親類知人訪問(8.9%)の順に多かった。動物の種類はイヌが最も多く(62.5%)、次いでネコ(17.7%)、サル(13.7%)の順だった。受傷部位は、足(40.3%)、手(30.2%)、腕(8.1%)の順に多かった。118名(47.6%)の創はWHO分類でカテゴリーに分類され、少なくとも152名(61.3%)において、曝露後発症予防が受傷翌日以降に開始されていた。

• 35例の腸チフス・パラチフス症例が診断され、28例(80%)が南アジア、6例(17%)が東南アジアからの帰国者であった。渡航前相談を医療機関で受けた患者は8例(23%)のみであり、2年以内に腸チフスワクチンを接種していた患者は4例(11%)のみであった。バラ疹

を認めたのは 2 例(6%)のみであったが、好酸球減少 (1%) を 34 例 (97%) で認めた。南アジアからの帰国者で分離された 24 株のうち、CLSI 2013 に準じたフルオロキノロン感受性株は 1 例も認めなかった。34 例中 3 例が再発しており、再発率は 9% であった。受診時に敗血症の基準を満たす重症例 (Risk Ratio 0.54, 95% CI 0.044-6.58)、発症から治療開始までの期間が 6 日を越える症例 (RR 3.46, 95% CI 0.28-49.6) において、再発率は上昇しない。適切な治療開始後、解熱までの期間が 7 日を越えることは再発危険因子となり得る (RR 13, 95% CI 1.23-178.8)。

- その他、渡航歴を認めない血清型 W-135 髄膜炎菌による菌血症、マレーシアで感染したサルマラリア原虫 (*Plasmodium knowlesi*) 感染症、初診時 IgM 陰性の急性 A 型肝炎、ESBL 産生多剤耐性パラチフス A 菌によるパラチフス、仏領ポリネシアで感染したジカ熱症例、東京での Dengue 熱アウトブレイク、輸入レプトスピラ症について、報告した。

D. 考察

高病原性感染症のうち、サハラ以南アフリカ、特に西アフリカ(シエラレオネ、リベリア、ナイジェリアなど)からの渡航者によるラッサ熱の輸入事例が最も多かった。これは、Beeching, et al.の報告(Int J Antimicrob Agent, 2010)とも結果が一致していた。同地への渡航者 1 万人あたり 1 名以下の罹患と考えられるため、国内で疑わしい患者が発生した場合には、流行時期(ラッサ熱は乾季に相当する 12 月~4 月に流行することが知られている)、詳細な渡航地の

問診による検査診断前の評価が重要と考えられた。患者数が 2 万人を超えた 2014 年の西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行においても先進国への輸入症例は 2015 年 1 月現在で 3 名(医療上の搬送を除く)に止まっており、患者との接触歴がない限り、輸入症例は発生しないと考えられた。

ウイルス性出血熱の常在地は黄熱の感染リスク地域ともほぼ一致するため、渡航者には黄熱予防接種の機会にマラリア予防も含めた啓発の行われることが望ましい。現在、黄熱予防接種を実施している検疫所ではマラリア予防薬の処方できないため、十分な対策が行われているとはいえない。

二類感染症のジフテリア、ポリオについては、散発的な輸入事例が我が国でも発生する可能性があると考えられた。皮膚ジフテリアの報告が多かったのは咽喉頭ジフテリアよりめずらしいことによる報告バイアスの可能性も指摘できるが、WHO が公表している国別発生数(病型および推定感染地情報なし)と大きな差は認めなかった。ポリオの常在地は、2012 年現在、ナイジェリア、パキスタン、アフガニスタンに限られる。在留邦人統計によれば、これらの国出身の在日者は 1 万人以上いるとされ、帰省した際に本人の健康を守るばかりでなく、我が国にポリオを輸入しないという視点で、予防接種が推奨される。

髄膜炎菌感染症は一般に渡航者ではまれだが、致死的な電撃性紫斑病を来すことが知られている。本邦では年間報告数は 10 例に満たないが、国外ではアフリカの髄膜炎ベルト地帯など、罹患率が 10 万対 1000 を超える地域の

あることが知られている。今回の調査でも数は限られており、二次感染症例も発生していなかった。しかし、発端症例の不明な海外由来株の症例も本邦で発生しているため、保菌して入国する渡航者は少なくないと考えられる。2014年に4価髄膜炎菌ワクチンが製造承認されたことは喜ばしい。

動物咬傷はとくにアジアへの渡航者において、重要な問題であることが示唆された。曝露後発症予防が現地で速やかに実施されていないことも明らかとなった。インド周辺国における腸チフス・パラチフスの起因菌の薬剤耐性は深刻な状況であり、薬剤感受性検査に基づいた抗菌薬治療が重要である。2014年に東京に一時定着したデング熱を始め、チクングニア熱やジカ熱などの蚊媒介性疾患が新興・再興感染症として、世界の新たな地域に発生するようになった。今後、他のアルボウイルス感染症も含めて流行地の拡大に注意する必要がある。

E. 結論

一類感染症および二類感染症(結核を除く)の先進国への輸入は渡航者が常在地で罹患し持ち込む事例にほぼ限られることが判明した。サハラ以南アフリカ(とくに西アフリカ)への渡航者におけるラッサ熱の発生が懸念され、黄熱予防接種の機会などに啓発が必要と考えられ、資料を作成した。また、髄膜炎菌感染症は、サハラ以南アフリカの髄膜炎菌ベルト地帯以外でも感染するおそれがあり、渡航者向け啓発資料を作成した。

南アジア渡航後の腸チフス・パラチフス患者への経験的治療としてフルオロキノロンを使用

することは困難である。適切な治療を導入後、解熱までに7日を越える症例は再発リスク因子である可能性があり、治療期間の延長や抗菌薬併用の必要性を検討する必要がある。

その他、国立国際医療研究センター病院で経験された興味深い輸入症例について報告を行った。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 谷崎隆太郎, 氏家無限, 加藤康幸, 忽那賢志, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 大曲貴夫, 石上盛敏, 狩野繁之. ヒト *Plasmodium knowlesi* 感染症(サルマラリア)の1例. 病原微生物検出情報(IASR) 34:6-7, 2013.
- 2) Tanizaki R, Ujiie M, Kato Y, Iwagami M, Hashimoto A, Kutsuna S, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Kano S, Ohmagari N. First case of *Plasmodium knowlesi* infection in a Japanese traveller returning from Malaysia. *Malaria Journal* 12:128, 2013
- 3) Yamamoto K, Kato Y, Shindo T, Ujiie M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Kunimatsu J, Tamori Y, Kano T, Okuno R, Takahashi H, Ohmagari N. Meningococemia due to the 2000 Hajj-associated outbreak strain (serogroup W-135 ST-11) with immunoreactive complications. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 66:443-445, 2013
- 4) Mawatari M, Kato Y, Hayakawa K, Morita M,

- Yamada K, Mezaki K, Kobayashi T, Fujiya Y, Kutsuna S, Takeshita N, Kanagawa S, Ohnishi M, Izumiya H, Ohmagari N. *Salmonella enterica* serotype Paratyphi A carrying CTX-M-15 type extended-spectrum beta-lactamase isolated from a Japanese traveller returning from India, Japan, July 2013. *Euro Surveill* 2013;18:pii=20632, 2013
- 5) Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi ML, Kotaki A, Uemura H, Matono T, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Euro Surveill* 2014;19:pii=20683, 2014
- 6) Kobayashi T, Hayakawa K, Mawatari M, Mezaki K, Takeshita N, Kutsuna S, Fujiya Y, Kanagawa S, Ohmagari N, Kato Y, Morita M. Case report: failure under azithromycin treatment in a case of bacteremia due to *Salmonella enterica* Paratyphi A. *BMC Infect Dis* 2014;14:404.
- 7) Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Kanagawa S, Ohmagari N. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *J Infect Chemother* 2014;S1341-321X(14)00418-8.
- 8) Kutsuna S, Kato Y, Koizumi N, Yamamoto K, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. Travel-related leptospirosis in Japan: A report on a series of five imported cases diagnosed at the National Center for Global Health and Medicine. *J Infect Chemother* 2015;21:218-23.
- 9) Kutsuna S, Kato Y, Moi ML, Kotaki A, Ota M, Shinohara K, Kobayashi T, Yamamoto K, Fujiya Y, Mawatari M, Sato T, Kunimatsu J, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Takasaki T, Ohmagari N. Autochthonous dengue Fever, Tokyo, Japan, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015;21:517-20.
2. 学会発表
- 1) Ujiie, M., Moi, ML., Kato, Y., Kotaki, A., Takeshita, N., Kanagawa, S., Takasaki, T., Ohmagari, N.: Dengue fever outbreak among Japanese construction workers returning from India. 51st Annual Meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Atlanta, USA (2012.11)
- 2) 谷崎隆太郎, 氏家無限, 石上盛敏, 忽那賢志, 竹下望, 早川佳代子, 加藤康幸, 金川修造, 狩野繁之, 大曲貴夫. マレーシアから帰国後に診断されたヒト *Plasmodium knowlesi* 感染症の1例. 第16回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 3) 忽那賢志, 竹下望, 高崎智彦, 氏家無限, 早川佳代子, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. Two cases of chikungunya fever returned from Southeast Asia. 第16回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 4) 忽那賢志, 志賀尚子, 川端寛樹, 早川佳代子, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. A second Japanese case of relapsing fever diagnosed in Algeria. 第16回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013.

- 6)
- 5) 上村悠, 早川佳代子, 山元佳, 忽那賢志, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫, 高崎智彦. 百日咳とデング熱を同時に罹患した一例. 第 16 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 6) 忽那賢志, 早川佳代子, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. Scarlet fever in an adult. 第 16 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 7) 早川佳代子, 竹下望, 忽那賢志, 氏家無限, 加藤康幸, 金川修造, 目崎和久, 窪田志穂, 大曲貴夫. Colonization of multidrug-resistant organisms among patients hospitalized overseas. 第 16 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 8) Sugihara, J., Kato, Y., Takahashi, K., Mishiro, S., Yanagawa, Y., Ujiie, M., Takeshita, N., Kanagawa, S., Ohmagari, N.: Hepatitis A with delayed serum hepatitis A virus-specific immunoglobulin M antibody elevation; a case report and review of literature. 13th Conference of the International Society of Travel Medicine, Maastricht, The Netherland (2013.05)
- 9) Takeshita, N., Kato, Y., Kutsuna S., Ujiie, M., Hayakawa, K., Kanagawa, S., Ohmagari, N.: Case series of animal bites in a Japanese hospital when they were abroad. 13th Conference of the International Society of Travel Medicine, Maastricht, The Netherland (2013.05)
- 10) Kunimatsu, J., Kanehisa, E., Yamamoto, K., Kutsuna, S., Watanabe, R., Kato, Y., Yoshizawa, A., Ohmagari, N.: Adult rubella: A retrospective analysis of 45 cases. 2013 ID Week, San Francisco, USA (2013.10)
- 11) Matono T., Kato Y., Fujiya, Y., Mawatari M., Kutsuna S., Takeshita N., Hayakawa K., Kanagawa S., Ohmagari N.: Case Series of Imported Enteric Fever in Japan: Clinical Characteristics, Antibiotic Susceptibility, and Risk Factors for Relapse. IDweek 2014, Philadelphia, the United State (2014.10)
- 12) 野多加志, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 忽那賢志, 早川佳代子, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. 腸チフス 19 例の臨床像・抗菌薬感受性・再発リスクに関する検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, 2014 年(6 月)
- 13) 忽那賢志, 高崎智彦, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 竹下望, 早川佳代子, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. The first imported case of Zika fever in Japan. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, 2014 年(6 月)
- 14) 小林鉄郎, 早川佳代子, 馬渡桃子, 加藤康幸, 竹下望, 藤谷好弘, 大曲貴夫, 森田昌知, 泉谷秀昌, 大西真. CTX-M 型 ESBL 産生 *Salmonella* Paratyphi A 菌血症を呈した旅行者の一例. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, 2014 年(6 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
特記すべきことなし