

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・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
「医療機関における感染制御に関する研究」
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)
野田 洋子 (金沢医科大学病院・感染制御室・課長)

研究要旨

初年度に引き続き、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流行フェーズを考慮した感染対策実施のための地域流行状況の情報共有システムの構築を行った。地域での流行状況の情報共有システムは、ノロウイルスを含む感染性胃腸炎の流行期に実施し、各施設での感染対策に有用な情報を提供可能であった。また、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、特異性も高かった。

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。感染対策指針作成のために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

わが国における施設内アウトブレイクの実態について情報収集を行う。

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、その内容を調査検討する。

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(煩雑なウイルス 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) 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(11~3月)を示すため、地域における流行状況に基づき適切な対応を行うことが効果的である。非流行期の過剰な感染対策を避け、また流行期には十分な対策を行うことが重要である。このような過不足の無い感染対策を実施するために、流行フェーズ(流行期、移行期、非流行期)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には、より詳細かつリアルタイムな地域における流行状況の情報共有を行うことが必要である。Preliminary な検討として、石川県内の感染管理認定看護師(13施設)の協力のもと流行状況の情報共有を行う。具体的には、各施設の流行状況(外来患者数、入院患者数、施設内感染伝播の有無)を毎週報告いただく。石川県を能登、金沢、加賀の3地域に区分して、施設毎に発生なし、外来患者のみ、入院患者あり、施設内伝播ありの4区分で表記し、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)を行う。情報は毎週火曜日までに収集し、可能な限り火曜日の夕方までに石川県庁からの流行情報とともに、参加施設に情報共有する。本情報共有事業は、石川県感染対策サーベイランス・ネットワーク事業 Ishikawa-pref Infection Control Surveillance Network; IICSNet)と命名し、2013/14 シーズンより開始し、2014/15 シーズンも継続している。

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

食中毒に関する我が国の発生状況によれば、H24 年および H25 年ともに食中毒事件数では、ウイルスが最多となっており、そのほとんどがノロウイルスが原因となっている。施設別発生状況では、飲食店が最も多く、旅館、事業場、学校などが比較的多く、病院は 0.5%程度と非常に少ない。一方、医療施設内感染アウトブレイクは全国で多発しており、これらの多くは、入院患者あるいは職員を端緒とした、施設内感染アウトブレイクの可能性が考えられる。

H24/12/25 厚生労働省医政局指導課からの通知により、医療機関等におけるノロウイルスに関する院内感染事案について、管轄保健所への報告が通達されており、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する予定である。

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)、国内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マニュアル類が発行されている。これらの資料を参考に、最新のエビデンスも含めて、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

便からのノロウイルス RNA 抽出は非常に煩雑かつ時間のかかる作業工程が必要であった。今回 LAMP 法をベースとした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 分程度でウイルス RNA を抽出可能とす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 35 検体の便検体を用いて 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 10 検体中、9 検体が LAMP GI II 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。抗原検査キット陰性の 25 検体中 2 検体が LAMP GI II 陽性となった。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。

陽性コントロールを用いた感度測定 ($1\sim 10^5$ copies/sample) では、 10^2 copies/sample の感度が確認できた。また増幅開始時間による定量的判定がある程度可能ではないかと考えられた (図 1)。

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 (図 2)

冬期に流行するウイルス性感染性胃腸炎の原因病原体として、2012/13 シーズンまでは、晩秋から初冬にかけてノロウイルスが流行の

ピークとなり、年明け後にはロタウイルスの流行が見られた。ところが、2013/14 シーズンでは流行の始まりが冬期にずれ込み、年末年始あたりにピークとなり、その後のロタウイルスの流行は小規模にとどまった。ロタウイルスのワクチンの普及との関連性が示唆された。2014/15 シーズンでは流行のピークは年末年始となり、そのピークも2013/14 シーズンと比べて40%ほど低く、大きな流行とはならなかった。さらに、ノロウイルスと同じカリシウイルス科に属する胃腸炎ウイルスであるサポウイルスの流行が目立つようになってきており、今後の流行状況に注意する必要がある。

IICSNet による、石川県におけるノロウイルスの地域流行状況の情報共有は、13 施設の感染管理認定看護師の協力のもと、流行の始まる 47 週（11/17～11/23）から開始した。今シーズンは、大きな流行もなかったため、外来患者数も比較的少なく、2015 年 2 週（2015/1/5-1/11）頃にピークを迎えたものと考えられた（報告のあった 10 施設中入院 3 施設、外来 5 施設、発生なし 2 施設）（図 2a）。しかし、その後も患者数は急速な減少はみられず、施設内伝播の報告が 5 週と 8 週に 1 施設ずつみられた（図 2b, 図 2c）。

D. 考察

ノロウイルスの医療施設内感染アウトブレイクは、その原因として食中毒は稀であり、ほとんどはノロウイルス胃腸炎を発症した入院患者あるいは職員（無症候保菌者も含む）からの感染伝播を発端として、入院患者や職員に感染し、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) ワクチンや治療薬がないこと、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、流行期、移行期、非流行期のそれぞれの流行フェーズに合致した対策をとることにより、より効果的かつ医療現場の混乱の少ない対策が可能となると考える。特に、流行期における対策強化は重要である。具体的な対策について、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。

流行フェーズにもとづく感染対策を実行するためには、地域でのより正確なリアルタイムな流行状況の情報共有が重要である。このため、2013/2014 シーズンより、石川県の感染制御認定看護師の協力のもとサーベイランスおよび情報共有（IICSNet）を開始した。各施設から毎週発生状況の報告を受け、集約したデータをほぼリアルタイムにフィードバックしている。今シーズンは昨シーズンに比べて患者数が比較的少なく、施設内伝播の事例も少なかった。しかしながら、流行のピークも過ぎた 1 月下旬から 2 月にかけて、施設内伝播の報告があり、流行期における対策の強化の維持の重要性が認識された。

今シーズン終了後には、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する予定である。来年度は、この 2 年間に積み上げた、情報収集ならびに地域情報共有ネットワークから得られた有効な対策も含め、指針作成を行う予定である。

迅速遺伝子抽出法と新しい遺伝子診断技術である LAMP を組み合わせた、高感度かつ迅速な診断検査キットの開発について昨シーズンに続き検討を行い、良好な結果を得ている。標準的な遺伝子抽出法との比較もふくめ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の困難さを克服するために、あらたな取り組みとして地域流行状況の情報共有と流行フェーズに合致した対策強化を地域で行っている。また、ノロウイルスの迅速高感度検出法の開発は良好な感度特異度が示された。国内外のガイドライン等も参考に、本研究成果も含めて、ノロウイルス感

染制御のための指針の作成を行う。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特記すべきことなし。

2. 学会発表

特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得

特記すべきことなし。

2. 実用新案登録

特記すべきことなし。

3. その他

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		
		LAMP G1 I		
		陽性	陰性	計
IC(イムノキャッチ®)	陽性	9	1*	10
	陰性	2	23**	25
計		11	24	35

*長期入院患者でノロウイルス胃腸炎は臨床的に否定的

**1 検体は LAMP G1 陽性となった

陽性検体（遺伝子抽出液）は 10^3 希釈まで LAMP 陽性となった

図 1 ノロウイルス LAMP 法の感度 ($1 \sim 10^5$ copies/sample)



