

ノロウイルスの迅速抗原検査キット（イムノクロマトグラフィ法）は、数社より発売されており、日常診療に利用可能である。ただし、保険適用上の制約があり、3歳未満、65歳以上、悪性腫瘍の診断が確定している患者、抗悪性腫瘍薬・免疫抑制薬または免疫抑制効果のある薬剤を投与中の患者について、保険適用となる。これらのキットはRT-PCRを基準とした便検体での感度は80～100%、特異度は96.5～100%と報告されているが、検体中に $10^5 \sim 10^6$ copies/mL以上のウイルス量が必要とされ、偽陰性の可能性を常に考慮する必要がある。便以外の検体（吐物など）は精度保証されず、基本的に対象外となる。散発的なウイルス性胃腸炎患者については、ノロウイルス以外にもサポウイルスやロタウイルスなどが原因病原体の可能性もあり、市中流行期において、臨床的に典型的なノロウイルス胃腸炎と考えられる場合には、抗原検査による診断の適応となることは少ない。

一方、重症例や入院例においては、他疾患、特に細菌性胃腸炎との鑑別診断や院内感染対策の目的でノロウイルスも含めた病原体の特定が推奨される。感染対策については、感染症極期（入院直後）においてウイルス排泄量が最も多く、感染伝播のリスクが高いため、流行期、非流行期にかかわらず、あるいはたとえ抗原検査キットが陰性であっても、感染対策が必要の無い他疾患と診断されない限り、入院時からノロウイルス感染症を想定した接触予防策の遵守が必要である。

アウトブレイクが疑われる場合には、胃腸炎症状を有する患者や医療従事者は、感染範囲の同定のために可能な限り検査を実施することが望ましい。ノロウイルス胃腸炎には、軽症者や無症状感染者もおり、これらがアウトブレイクの原因となっている場合もある。したがって、典型的な胃腸炎症状を示さない場合についてもアウトブレイクが発生している場合には、検査の実施範囲の拡大を考慮する。検査は、迅速抗原検査キットでのスクリーニング検査を行うが、陰性の場合にはより高感度な検査法である遺伝子検査の実施が望まれる。遺伝子検査は、通常のRT-PCR法やreal-time RT-PCR（RT-qPCR）法などがあるが、後者は米国CDCが標準法としているものであり、感度は $10 \sim 100$ copies/反応と非常に高感度である。

#### 参考文献

- 1) 八田益充. ノロウイルス検査の使い所-検査キットの特性と感度問題を踏まえて、感染対策 ICT ジャーナル 2014;9:298-302.
- 2) 厚生労働省（国立感染症研究所）. ノロウイルスの検出法（2008年）  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/kanren/kanshi/dl/031105-1a.pdf>

#### 6. ノロウイルス胃腸炎アウトブレイク対策

本項では、ノロウイルス胃腸炎アウトブレイク対策について述べるが、散発的なノロウイルス胃腸炎（疑い）患者に対する院内感染予防策も含まれる。

### (1) アウトブレイクの発見と初期対応

- 1) ノロウイルス胃腸炎流行期において、他の原因となる疾病が無く、1病棟（部署）内で複数の入院患者・家族または職員に胃腸炎症状（下痢、嘔吐）が出現した場合には、ノロウイルス胃腸炎のアウトブレイクを疑う。直ちに接触感染予防策を基本とするノロウイルス感染伝播防止対策を実施するとともに、実態把握から収束に向けたアウトブレイク対策を行う（図2）。
- 2) 検査診断が困難な場合には、臨床診断基準（Kaplan's criteria）を用いて判定を行う
- 3) ノロウイルスが検出された場合（抗原検査、遺伝子検査）あるいはノロウイルスが検出されない場合でも、他に原因が明らかとなるまでは、アウトブレイク対策を継続する
- 4) 多数の患者（例：10名以上）、アウトブレイクと関連する死亡例、アウトブレイクのコントロールが困難な場合、などでは、保健所へ報告を行う
- 5) アウトブレイク発生から終息まで、当該病棟（部署）の患者および職員の胃腸炎発生状況について連日モニタリングを続ける
- 6) 病棟（部署）とICTとの情報共有を密に行えるように、連絡体制を整える
- 7) ICTや部門責任者等によるアウトブレイク対策チームの結成を考慮する

ノロウイルスは市中流行性感染症であるが、胃腸炎流行期においては、有症状患者のみならず、潜伏期に入院し発病、外出外泊時の感染、職員や面会者などにより、高頻度に病院内にノロウイルスが持ち込まれる。ノロウイルス胃腸炎のアウトブレイクは、患者間のみならず、職員をも巻き込み、感染が拡大する傾向が強い。付き添いの家族がいる場合（特に小児病棟等）では、家族の発症も確認する必要がある。

胃腸炎発症者（入院患者、職員）を最初に確認した場合には、ただちにアウトブレイクの可能性を考慮して、病棟（部署）内での胃腸炎症状を有する患者および職員の確認を行う。複数の胃腸炎患者が見られた場合、特にノロウイルス胃腸炎に特徴的な症状である、突然の発症、嘔吐性嘔吐、非血性水様下痢が見られた場合には、ノロウイルス胃腸炎を強く疑い、直ちにノロウイルス抗原検査を含む、便の微生物検査を実施する（迅速抗原検査にてノロウイルスと診断されれば、その他の微生物検査は不要）。検査診断にて1名以上の確定例が確認されれば、アウトブレイクが確定される。確定後は、アウトブレイク対策を終息まで実施する。

ノロウイルス抗原検査にて陰性の場合でも、偽陰性の可能性があるため、他に原因が明らかとなるまで、あるいはアウトブレイクが終息するまでアウトブレイク対策を継続する。必要に応じて遺伝子検査の実施も考慮する。便の検査が直ちに実施できない場合、抗原検査が陰性であってもノロウイルス胃腸炎が強く疑われる場合には、臨床診断基準である Kaplan's criteria を用いて、診断を行う。本基準は近年の再評価においても、高い特異性（99%）と中程度の感度（68%）が報告されている。

ノロウイルスによると思われる感染者例が多数（目安として1病棟当たり、10名以上）あるいは、関連する死亡例が確認された場合、アウトブレイクのコントロールが困難な場合などで

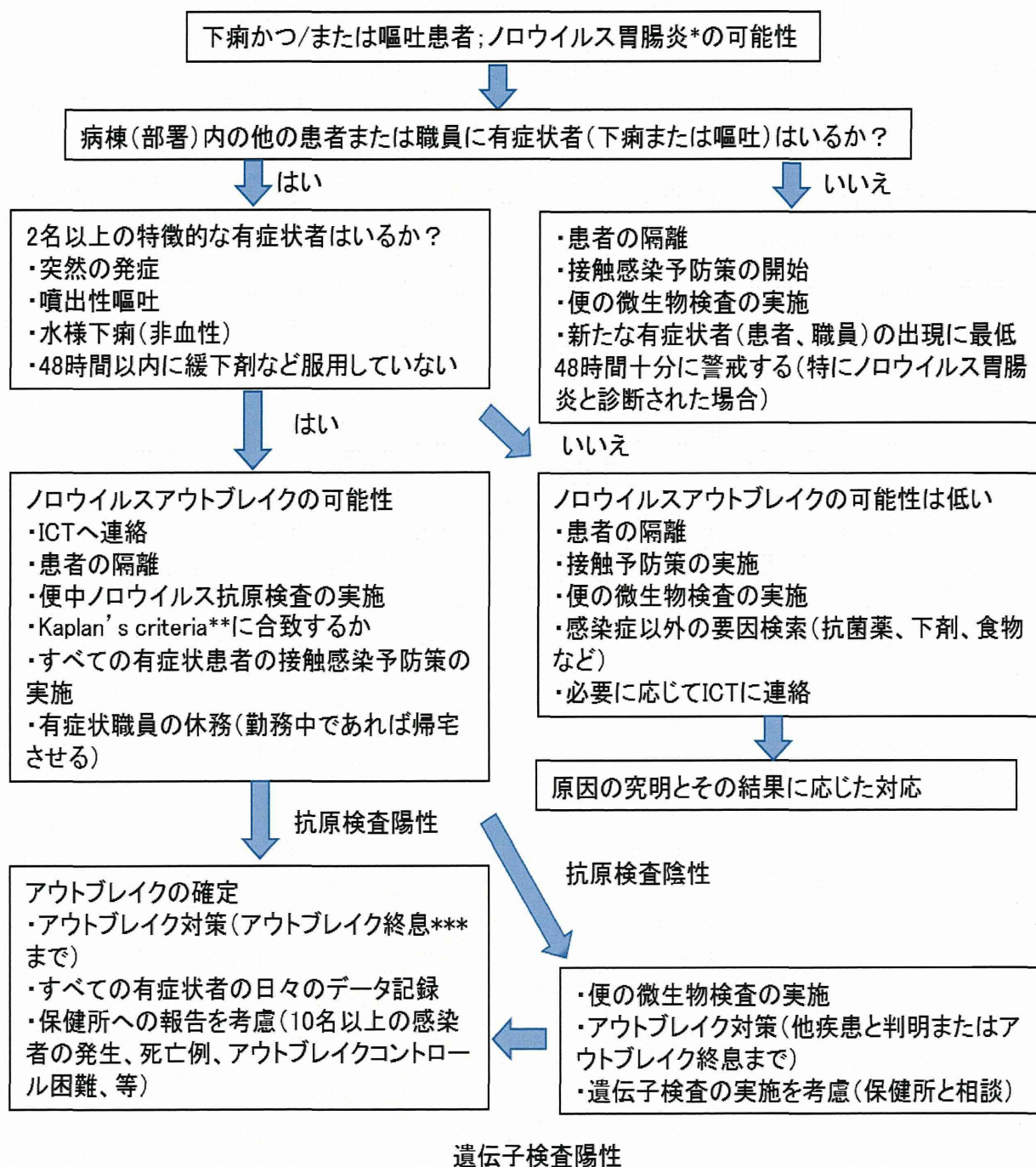
は、直ちに所轄の保健所に報告し、感染対策に関して指導を受ける。また、遺伝子検査について、保健所の指導のもと、公的機関（衛生研究所等）での実施も考慮する。

アウトブレイク発生から終息まで、当該病棟（部署）の患者および職員の胃腸炎症状の発生および症状の推移等についてリストを作成し、連日モニタリングを行う。隔離解除あるいは出勤停止解除（胃腸炎症状消失後 48 時間以上経過）基準を満たすまで経過をフォローする。病棟（部署）における担当責任者を明らかにして、責任者に情報を集約し、ICT と密に連絡をとりつつ、情報共有できるようにする。必要に応じて、管理部門、ICT、当該病棟（部署）の責任者、検査部門、事務部門、その他の関係部門の担当者による ad hoc のアウトブレイク対策チームを結成し、対策にのぞむことを考慮する。

#### 参考文献

- 1) Huttunen R, Syrjänen J. Healthcare workers as vectors of infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(9):1477-88.
- 2) Turcios RM, Widdowson MA, Sulka AC, Mead PS, Glass RI. Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States, 1998-2000. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):964-9.
- 3) 厚生労働省医政局 医療機関における院内感染対策について（平成 26 年 12 月 19 日医政地発 1219 第 1 号）

図2 ノロウイルスアウトブレイクの対応



\*注1)ノロウイルス胃腸炎疑いの症例定義

他に理由の無い、非血性下痢(24時間以内に3回以上)または嘔吐(24時間以内に2回以上)または下痢および嘔吐

\*\*注2)ノロウイルスアウトブレイク臨床診断基準(Kaplan's criteria)

1. 有症状患者の半数以上に嘔吐あり、2.平均(中間)潜伏期:24~48時間、3.平均(中間)罹病期間:12~60時間、4.便から病原細菌が検出されない

\*\*\*注3)アウトブレイク終息の基準:48時間以上新規患者の出現が無い、かつ胃腸炎と診断されているすべての患者に48時間以上下痢または嘔吐が無い

## (2) 患者の配置、職員の管理

- 1) 有症状患者は、可能な限りトイレ付きの個室に隔離管理する、患者が多数のため個室が不足している場合には、他の有症状者との同室管理も考慮する
- 2) 有症状患者の病室の移動は原則として行わない、また病室外での検査も可能な限り延期する
- 3) 可能であれば、有症状患者とそれ以外の患者を担当する職員を分ける
- 4) 胃腸炎を発症した職員は、直ちに休務とする（症状消失 48 時間以上）
- 5) 患者との接触者（同室者など）は、発症の可能性があり、最終接触後最低 48 時間は、部屋移動を原則行わない
- 6) 十分な感染予防策を行わず患者と接した職員は、最終接触後最低 48 時間は、十分な健康管理を行う
- 7) アウトブレイク中は、職員ルームでの食物の共有は行わない
- 8) ノロウイルス感染伝播防止のための教育（特に手洗いの遵守）を、職員および患者、家族に対して継続的に行う

有症状患者は、可能な限り個室隔離とする。これは、他の患者への直接的な感染伝播防止の他に、ノロウイルスの環境汚染（特に床面）による長期にわたる感染伝播を防止することも含まれる。また、排泄物を直接処理するために、トイレ付きの個室が望ましい。また床面がカーペットの部屋は、汚染除去が困難なため避ける。有症状患者の病室の移動は、汚染の拡大につながる可能性があり、原則行わない。また有症状時は病室外での検査も可能な限り延期を考慮する。

可能であれば有症状患者を担当する職員とそれ以外の患者を担当する職員を分ける。胃腸炎を発症した職員は、直ちに休務とし管理者に随時症状の報告を行う。胃腸炎から回復した職員は、免疫が獲得されていると考えられるため、有症状患者の担当に最も適している。

患者との接触者（同室患者など）は、現在無症状でも発症の可能性があるため、最終接触後最低 48 時間は、十分な監視を行い、部屋移動も原則行わない。胃腸炎症状が出現した場合には、直ちに隔離予防策を行う。

十分な感染予防策を行わず患者と接した職員は、感染発病のリスクがあり、最終接触後 48 時間は厳重な健康管理を行う。胃腸炎症状が出現した場合には、直ちに責任者に連絡し、症状消失後 48 時間まで休務とする。潜伏期間中の休務、あるいは患者と接する診療行為は避けるなどについては、関係する患者の状況などを考慮し適宜検討する。また、アウトブレイク中は、汚染した食物からの感染リスクを考慮して、職員ルームでの食物の共有は避ける。

感染伝播防止対策のための教育を、職員、患者およびその家族に対して継続的に行う。アウトブレイク中のみならず、流行シーズン中継続することが望ましい。患者については、入院時オリエンテーションの際に必ず説明する。

#### 参考文献

- 1) Kimura H, Nagano K, Kimura N, et al. A norovirus outbreak associated with environmental contamination at a hotel. *Epidemiol Infect.* 2011;139(2):317-25.
- 2) Lopman B, Gastañaduy P, Park GW, et al. Environmental transmission of norovirus gastroenteritis. *Curr Opin Virol.* 2012;2(1):96-102.

#### (3) 手指衛生

- 1) 手指衛生の基本は、流水と石けんによる 20 秒以上の手洗いである
- 2) 有症状患者および接触者への診療前後には、手洗いを遵守する
- 3) 手洗いの補助として、配合物の工夫によりノロウイルスに対する消毒効果を上昇させた手指消毒薬の利用を考慮する

ノロウイルスはアルコール抵抗性であり、通常用いられているアルコール含有速乾性手指消毒薬は基本的には有用では無い。有症状患者との接触時には手袋やガウンなどの個人用防護具（PPE）を着用するが、診療前後の手洗いの遵守が感染防止対策において最も重要である。また接触後 48 時間以内の接触者への診療については、手袋の着用は必要ないが、手洗い流水による手洗い遵守が必要である。

一般的に手指衛生の手段としてアルコールは有効では無いが、手洗いの補助として、配合物の工夫によりノロウイルスに対する消毒効果を上昇させた手指消毒薬（3. ノロウイルスの感染伝播要因の項参照）の利用を考慮する。例えば、WHO の 5 moments for hand hygiene について、流水による手洗いのみで遵守は困難である。診療中は流水による手洗いと上記手指消毒薬を用いて手指衛生を行い、診療最後には流水による手洗いの後に手指消毒薬による手指衛生を行うなど利用を考慮する。PPE を脱ぐ際の手指衛生にも利用可能である。

#### 参考文献

- 1) WHO. My 5 moments for Hand Hygiene  
<http://www.who.int/gpsc/5may/background/5moments/en/index.html>

#### (4) 個人用防護具（Personal Protective Equipment ; PPE）の着用

- 1) 診療時、汚物の処理時には、適切な PPE を着用する
- 2) 接触感染予防策として、手袋とガウンの着用は必須である、飛沫が飛散する危険がある場合（激しい嘔吐がある場合など）には、マスクおよびゴーグルまたはフェイスシールドを着用する
- 3) PPE の着脱は順序を遵守し、特に脱ぐときには、自身および環境を汚染しないように慎重に行う

個人用防護具（PPE）は、自身をノロウイルスから防御するため、また汚染を拡大させないために着用する。接触感染予防策として、手袋とガウンの着用は必須である。また、急性期の

患者では突然の嘔吐など、飛沫飛散リスクが高いため、マスクおよびゴーグル（フェイスシールド）の着用も必要である。便や嘔吐物には多量のノロウイルスが存在するため、汚染にもつとも注意が必要である。

PPE の着脱順序については、常日頃から練習し、間違いの無いように行う\*。特に脱ぐときに、汚染が起こりやすいので、自身および環境を汚染しないように慎重に行い、最後に流水と石けんによる手指衛生を行う。患者の部屋内に、使用した PPE を廃棄する専用のゴミ箱の設置を考慮する。

\*着用順序：手指衛生→ガウン→マスク→ゴーグル・フェイスシールド→手袋

外す順序：手袋→手指衛生→ゴーグル・フェイスシールド→※→ガウン→※→マスク→流水と石けんによる手洗い

※汚染した可能性がある場合には、随時手指衛生（流水と石けんによる手洗い、またはノロウイルスに対する消毒効果を上昇させた手指消毒薬による手指消毒）を追加する

#### 参考文献

- 1) 黒須一見. 個人用防護具（PPE）の使い方①個人用防護具（PPE）の着脱の手順. 個人用防護具の手引きとカタログ集、職業感染制御研究会、2011：20-21.

#### (5) 環境整備

- 1) 環境整備の基本は、次亜塩素酸ナトリウムによる環境消毒である
- 2) 次亜塩素酸ナトリウムは 0.1%（1,000ppm）以上に濃度を調製して、使用する
- 3) 吐物や便などによる高濃度の汚染部位は、高濃度の次亜塩素酸ナトリウムを用いて十分な消毒を行う
- 4) 汚染したリネン類は、汚染部位の消毒後、密閉し洗濯に出す
- 5) 厨房と接点なく適切な洗浄消毒プロセスが行われるのであれば、食器類を患者専用にする、あるいは使い捨てにする意義は乏しい

ノロウイルスは次亜塩素酸ナトリウムに感受性であり、アウトブレイク対策として、同薬剤による環境消毒は有効である。消毒に用いる次亜塩素酸ナトリウムの濃度は 0.1%

(1,000ppm) 以上を基本とする。特に患者室内の高頻度接触部位やノロウイルスによる汚染の可能性のある部位は、頻回（1日3回以上）に次亜塩素酸ナトリウムによる環境消毒を行う。アウトブレイク中は、トイレや共有スペースなど汚染リスクの高い部位の環境整備も、次亜塩素酸ナトリウムで行うことが望ましい。

次亜塩素酸ナトリウムは、腐食性があり、腐食リスクの高い物品（金属等）への使用後は、10分程度の消毒の後、水拭きを行う。精密機器など次亜塩素酸ナトリウムが使用できない場合には、アルコールによる2回以上の清拭消毒、あるいは材質劣化が比較的少ないペルオキソ一硫酸水素カリウム（ルビスタ®、キョーリンメディカルサプライ株式会社）による除菌を考慮する。

吐物や便などによる高濃度の汚染部位は、高濃度の次亜塩素酸ナトリウムによる消毒を行う。エロゾル化した排泄物による感染伝播を防ぐために、外気に通じる窓があれば直ちに開ける。換気設備がある場合には、換気を行う。0.1%以上の濃度の次亜塩素酸ナトリウムを浸したペーパータオルやガーゼ類で外側から汚物に向けて拭き取り、袋詰めなどして廃棄する。その後汚染部位とその周囲を次亜塩素酸ナトリウムを染みこませたペーパータオルやガーゼ類で消毒する。吐物の汚染範囲は、半径 2m 程度飛散していることもあり、広範囲の消毒と汚染をさらに周辺に拡げないように注意しながら行う。必要に応じて、その後水拭きをする。

汚物で 汚染したリネン類は、汚染が一部にとどまれば、付着した汚物を取り除いた上で、0.1%次亜塩素酸ナトリウムに 30～60 分ほどつけた後に、汚染リネンとして密封し、洗濯に出す。汚染部位が広範囲にわたるなど、汚染が激しい場合には廃棄も考慮する。

厨房と接点なく適切な洗浄消毒プロセスが行われるのであれば、食器類を患者専用にする、あるいは使い捨てにする必要性は低い。ただし、急性期の患者で、下痢や嘔吐が激しい場合には、使用後の食器を袋詰めして次亜塩素酸ナトリウムで消毒するなど、環境汚染を防ぐよう考慮する。

#### 参考文献

- 1) 東京都福祉保健局. II-4 排泄物・おう吐物の処理. 社会福祉施設等におけるノロウイルス対応標準マニュアル (第 3 版), 平成 18 年 1 月.

#### (6) 病棟閉鎖

- 1) 多数の患者および職員が罹患し、多数の曝露者あるいは環境汚染が疑われる場合、あるいは感染対策を行っているにもかかわらず感染の拡大が続く場合には、病棟閉鎖（新規入院患者の制限、病棟間移動の中止）を考慮する。
- 2) 病棟閉鎖中は、訪問者の病室内への入室は原則禁止する
- 3) 病棟閉鎖中は、診療に必要な無い関係者（学生、見学者、業者等）の病棟内への立入は制限する

病棟閉鎖には、新入院患者への感染伝播防止の目的以外に、入院患者の制限により、胃腸炎に罹患した職員の休業などに伴い増大した仕事量を減らし、感染対策の遵守率の向上、さらに早期のアウトブレイク終息へとつながる可能性がある。日々、患者の状況をモニタリングし、アウトブレイク終息とともに病棟閉鎖の解除を検討する。

見舞客などの訪問者の病室内への入室は、訪問者への感染リスクおよびあらたなウイルスの持ち込みの可能性があるため、アウトブレイク中は基本的に厳しく制限する。入室する場合には、手指衛生の厳守など、衛生管理について十分教育する。また、診療に必要な無い関係者の病棟内への立入は制限する。



#### 参考文献

- 1) Hansen S, Stamm-Balderjahn S, Zuschneid I, et al. Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *J Hosp Infect.* 2007;65(4): 348-53.

#### (7) 患者の隔離解除、職員の休務解除

- 1) 隔離（休務）解除の基準として、便中のウイルス排泄を検査することは推奨されない
- 2) 入院患者については、胃腸炎症状消失後 48 時間以上経過した後に隔離解除可能である
- 3) 小児または免疫不全の入院患者では、より長期（最大 5 日間程度）の隔離予防策の実施を考慮する
- 4) 職員については、胃腸炎症状消失後 48 時間以上経過した後に復職可能である
- 5) 患者の家族や関係者がノロウイルス胃腸炎を発症した場合、症状消失後 48 時間以上経過した後に病棟訪問可能とする

病極期が過ぎ、症状が改善した後も、長期にわたり便からノロウイルスは検出される。従って、隔離解除の基準として、迅速抗原検査キットや遺伝子検査を行うことは推奨されない。但し、調理部門の職員に関しては、遺伝子検査など高感度の検便検査にてノロウイルスが陰性化するまで、食品に直接触れる調理作業を控えさせることがのぞましい。

胃腸炎発症患者については、症状消失後 48 時間以上経過後に隔離解除可能となる。しかしながら、便にはなおノロウイルスが排出されているため、特に排便後の衛生管理について十分に教育する。自己管理が困難な場合やオムツ使用中の場合には、職員による感染対策の徹底を行う。特に、小児（2 才以下）や免疫不全者においては、健康に比してより長期にウイルスを排泄する可能性があり、より長期（症状消失後最大 5 日程度）の隔離が必要であるとの報告もある。

胃腸炎を発症した職員については、胃腸炎症状消失後 48 時間以上経過した後に復職可能である。患者同様に、便にはノロウイルスが排出されており、特に復職直後数日間は、管理者の指導の下排便後の衛生管理（環境消毒）、手指衛生遵守の徹底を行う。胃腸炎を発症した患者の家族や関係者も、症状消失 48 時間が経過するまで、訪問は禁止とする。

#### 参考文献

- 1) Marshall JA, Salamone S, Yuen L, Catton MG, Wright JP. High level excretion of Norwalk-like virus following resolution of clinical illness. *Pathology.* 2001;33(1):50-2.
- 2) Green KY. Norovirus infection in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Infect.* 2014 ;20(8):717-23.
- 3) 厚生労働省医薬食品局. 大量調理施設衛生管理マニュアル（平成 25 年 10 月 22 日付け食安発 1022 第 10 号）.

#### (8) アウトブレイクの終息

- 1) 48 時間以上新規胃腸炎の発生が無く、病棟（部署）の患者および職員に 48 時間以上下痢または嘔吐が無い場合をアウトブレイク終息の基準とする
- 2) 終息後も最低 48 時間は、胃腸炎の発生に十分注意する

アウトブレイクの終息の定義として、48 時間以上新規胃腸炎の発生が無く、病棟（部署）の患者および職員に 48 時間以上下痢または嘔吐が無いこととする。これは、ノロウイルスの潜伏期が概ね 48 時間までであることによる。しかしながら、環境中には依然としてノロウイルスが存在している可能性があり、終息後最低 48 時間は、胃腸炎の発生に十分注意する必要がある。病棟閉鎖を行っている場合には、アウトブレイクの終息が確認された後、必ず ICT あるいは病院管理部門と協議の上、閉鎖解除とする。

#### 7. 日常的なノロウイルス胃腸炎アウトブレイク防止対策

- 1) 流行期直前に、全職員を対象にノロウイルス胃腸炎に関する情報提供および感染対策の再確認を行う（図 3）
- 2) 胃腸炎症状サーベイランスを行い、情報を ICT に集約する
- 3) アウトブレイクの発生を常時監視し続ける
- 4) ノロウイルスを含む感染性胃腸炎患者の外来および入院対応のマニュアルを作成し、遵守を啓発する
- 5) 行政からの情報や院内感染対策に関する地域連携のしくみを利用して、地域での流行状況の把握と、流行状況に応じた予防対策の強化を考慮する（図 4）
- 6) ノロウイルス胃腸炎流行期には、原因の明らかでは無い胃腸炎症状の入院患者については、初期対応としてノロウイルスを想定した感染対策の徹底を行う

わが国では、例年 10 月中旬頃より、ウイルス性感染性胃腸炎患者の増加が見られ、10 月下旬～11 月上旬には本格的な流行期に入る（定点当たり報告数 5 件／週以上）。このため、流行期に入る直前に、全職員を対象にノロウイルス胃腸炎に関する情報提供と感染対策の再確認を行う（図 3）。情報提供や再確認は、施設規模、職員数などにより各施設で対応する（病院入口や病院内へのポスター掲示、病院入り口へのノロウイルスにも有効性が期待される手指消毒薬の設置、感染対策ニュースの発行、講習会勉強会の開催、等）。また、同時に、入院患者および職員の胃腸炎症状サーベイランスを開始し、情報（病棟、部署、職員、検査室、他）を ICT に集約し、管理を行う。また病棟内、部署内でのアウトブレイクの発生について、常時 ICT および感染対策リンク委員が監視を続ける。

ノロウイルスの流行状況に応じた対策強化も、アウトブレイク防止対策として有用である（図 4）。ノロウイルスは 5 類定点感染症である感染性胃腸炎の主要病原体であり、流行の開始

や流行状況については、国立感染症研究所 感染症疫学センターの情報（IDWR）あるいは地方自治体の流行情報に注意し、情報を得る。流行が始まった後は、流行状況の把握とともに、地域の感染対策ネットワークによるリアルタイムの流行状況、アウトブレイク情報などの情報共有が可能であれば、感染対策により有用な情報収集が可能となる。

ノロウイルスの流行に備えて、ノロウイルスを含む感染性胃腸炎患者の外来および入院対応のマニュアルを各施設が作成し、遵守に向けて啓発活動を行う。流行初期から、症状サーベイランスを開始し、マニュアルの遵守を徹底する。同時に市中感染症であるノロウイルスの院内への持ち込み対策として、新入院患者、外泊後患者の症状の確認を行う。ノロウイルス胃腸炎では入院直後が、最も症状が激しく、ウイルス排出量も多いため、最も感染伝播リスクが高い。このため、たとえ迅速抗原検査キットでノロウイルス胃腸炎と診断されなかった場合でも、流行期における感染性胃腸炎患者では、入院当初からノロウイルスを想定した感染対策の徹底が必要である。胃腸炎患者が入院した病室内では、ノロウイルスにも有効性が期待される手指消毒薬の配備も考慮する。

流行極期からは潜在的なノロウイルスによる汚染を考慮して、患者病室のみならず病棟内での高頻度接触面の清掃に、ルチンで次亜塩素酸ナトリウムを用いることも考慮する。さらに、複数人の患者がいる場合やアウトブレイクが発生した場合には、病棟内全体の手指消毒薬をノロウイルスにも有効性が期待される手指消毒薬とすることも考慮する。

図3 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

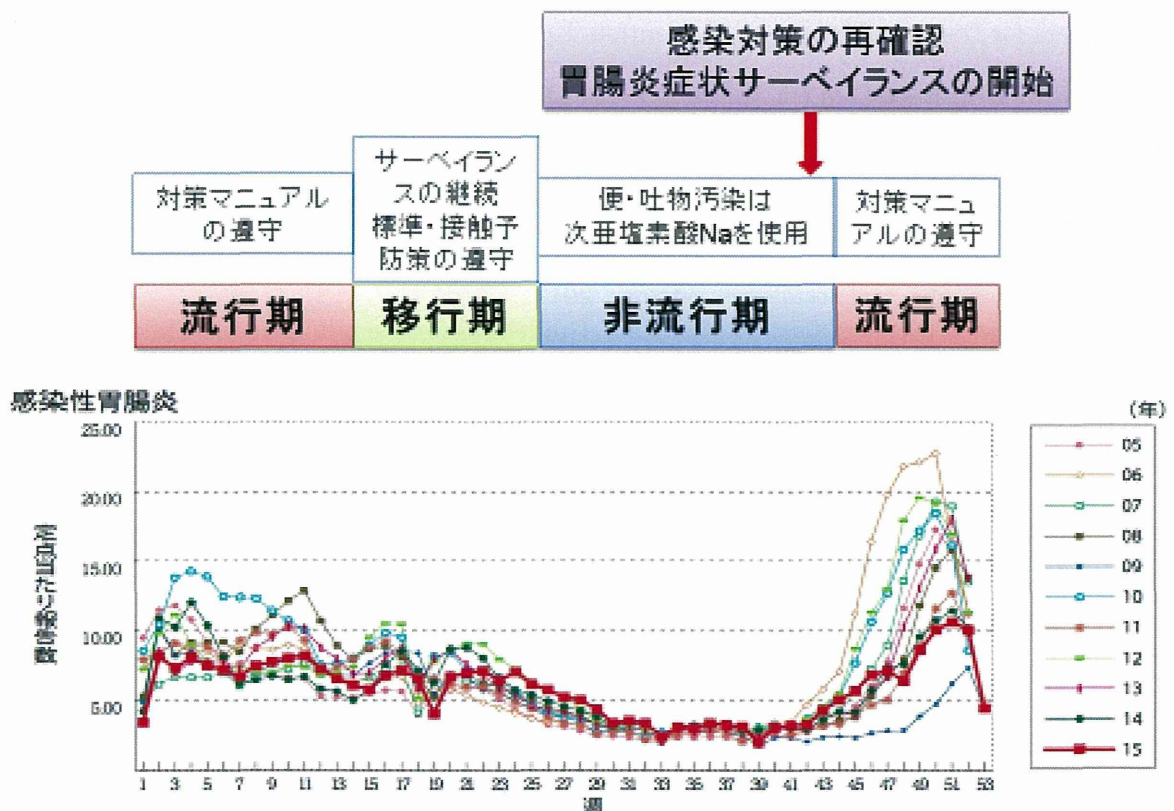
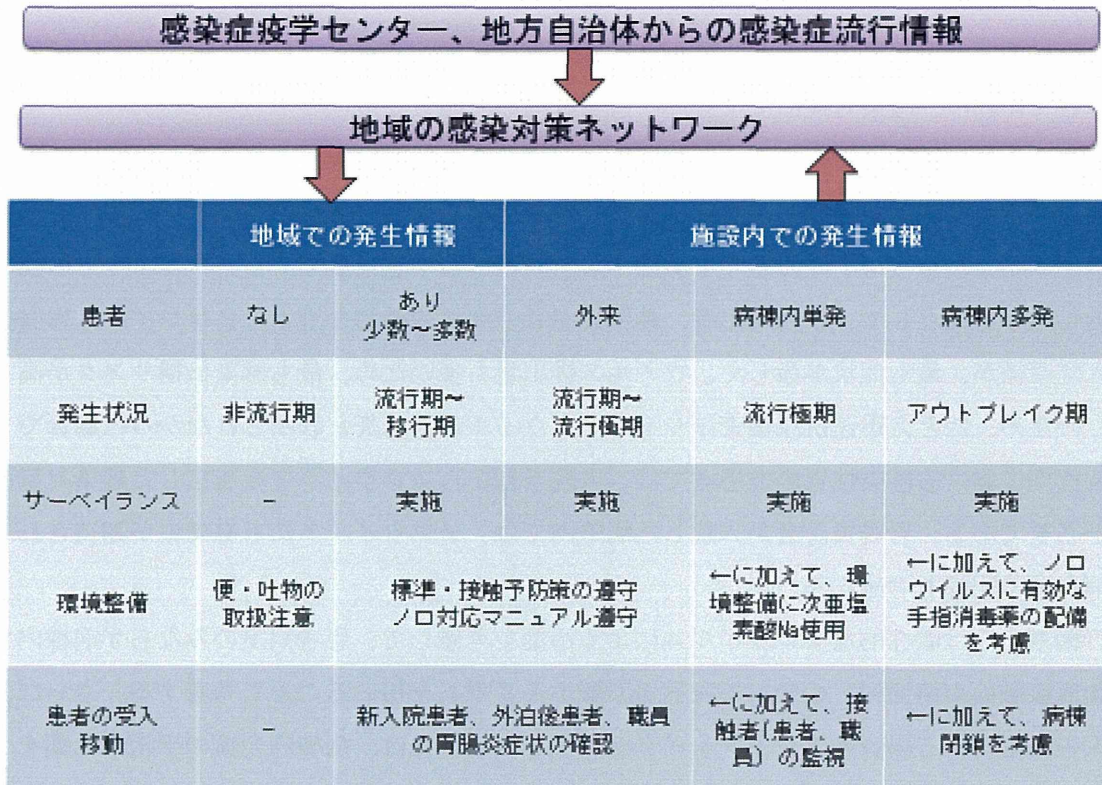


図 4 感染性(ノロウイルス)胃腸炎流行状況と対応



※参考としたガイドライン類

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. MMWR Recomm Rep 2011; 60: 1-18. (米国 CDC)
- 2) MacCannell T, Umscheid CA, Agarwal RK et al. HICPAC Guideline, Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. Infect Control Hosp Epidemiol 2011; 32: 939-969. (米国 HICPAC/CDC)
- 3) Health Protection Agency, British Infection Association, Healthcare Infection Society, Infection Prevention Society, National Concern for Healthcare Infections, National Health Service Confederation. Guidelines for the management of norovirus outbreaks in acute and community health and social care settings, 2012. (英国)
- 4) Communicable Disease Network Australia. Guidelines for the public health management of gastroenteritis outbreaks due to norovirus or suspected viral agents in Australia, 2010. (オーストラリア)
- 5) HPS Norovirus Outbreak Guidance 2015-16 and 2016-2017: Preparedness, control measures & practical considerations for optimal patient safety and service continuation in hospitals, 2015. (スコットランド)
- 6) 切替照雄. 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, 2012. [http://www.ncgm.go.jp/topics/noro\\_20121226.pdf](http://www.ncgm.go.jp/topics/noro_20121226.pdf)

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>飯沼由嗣</u>	臓器移植患者の感染制御	日本臨床微生物学雑誌	26	11-23	2016
渡邊珠代、 丹羽隆、 土屋麻由美、 外海友規、 太田浩敏、 村上啓雄	岐阜県内感染防止対策加算算定全 病院での感染対策活動に関するサ ーベイランス結果報告	日本環境感染学会 雑誌	30	44-45	2015
<u>八木哲也</u>	【感染症サーベイランスの実際】 地域で取り組むサーベイランス事 業	臨床検査	59	809- 814	2015
<u>八木哲也</u>	【感染症診断の新たなツール】遺 伝子検査の応用 薬剤耐性検出(解 説/特集)	化学療法の領域	31 (増刊号)	275- 282	2015

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷・資料



[総 説]

臓器移植患者の感染制御

飯沼由嗣

金沢医科大学臨床感染症学

(平成 27 年 11 月 9 日受付)

1997 年に「臓器の移植に関する法律」が制定され、脳死後の臓器移植がわが国においても行われるようになった。しかしながら、わが国における臓器移植は親族からの臓器提供による生体移植が多数を占めている。効果的な免疫抑制薬の開発は、臓器移植の成功率および予後を改善したが、感染症は依然として重篤な合併症であり、予後に深く関わっている。本稿では、臓器移植後に発生する感染症の病態、臓器移植レシピエントに比較的特異的に発生し、予後に関連する重要な日和見感染症、感染症の予防対策について紹介する。

**Key words:** 臓器移植, 日和見感染症, 感染予防

1. はじめに

臓器移植とは、機能不全に陥った臓器(肝臓, 腎臓, 肺など)の代わりとなる他人の健康な臓器を移植して機能を回復させる医療のことである。1997 年に「臓器の移植に関する法律」(臓器移植法)が施行され、脳死後の肺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 小腸の提供が可能となった。さらに、2010 年には改正臓器移植法が施行され、家族の承諾による臓器提供が可能となり、15 歳未満の脳死での臓器提供も可能となった。法律の改正後には脳死臓器提供数は増加したものの、以後年間 40~50 件前後を推移している。心臓移植は、脳死移植での移植のみが可能であるが、その他の臓器では、親族からの臓器提供による生体臓器移植がわが国では広く行われている<sup>1)</sup>。例えば、肝移植では、米国ではそのほとんどが脳死移植で行われているのに対して、2013 年のわが国の統計では、408 件中、369 件(90.4%)が生体肝移植となっている。同様に、腎移植 1586 件中 1431 件(90.2%)が生体移植である。一方、肺移植は従来生体移植が多かったが、2010 年以後は脳死移植が約 70% を占めている。iPS 細胞など

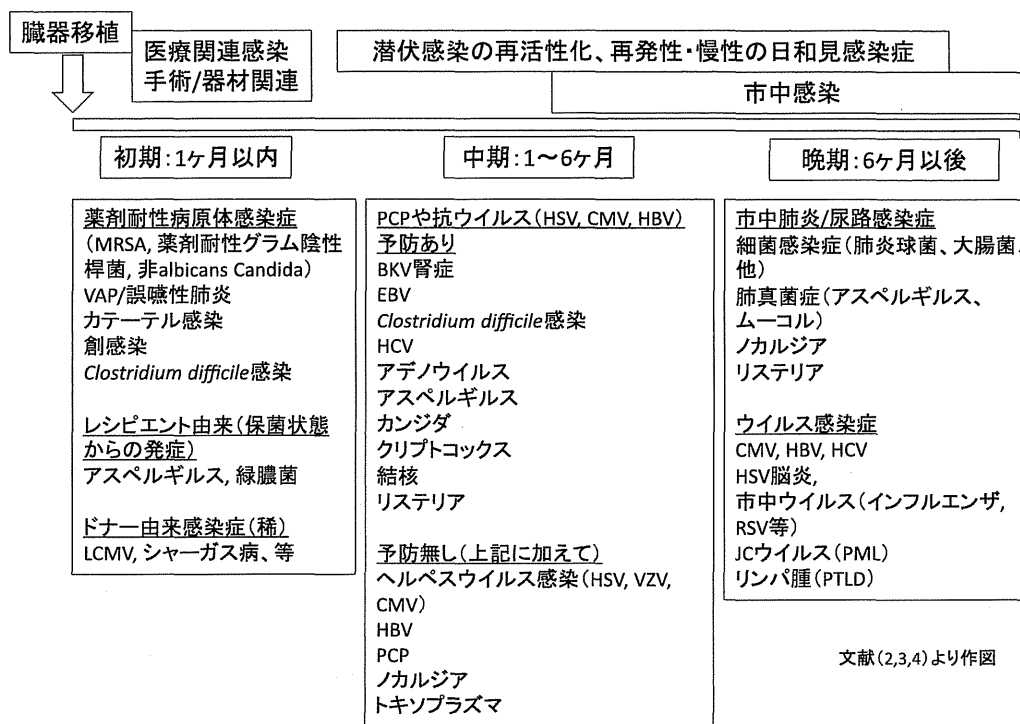
を利用した細胞工学による臓器再生医療が今後発展していく可能性はあるものの、臓器移植は究極の臓器機能不全治療として今後もわが国において広く行われる可能性が高い。

臓器移植は、自己とは異なる他人の臓器を移植する医療であり、移植後の免疫抑制治療が必須である。IL-2 産生阻害作用により細胞性免疫を特異的に抑制するカルシニューリン阻害剤(タクロリムス等)などの様々な免疫抑制薬の開発は、臓器移植患者の予後の改善に大きく貢献している。移植後の免疫抑制治療は、移植臓器の拒絶反応を抑制するためには必須の治療であるが、一方で免疫抑制に伴い様々な日和見感染症が発生し、それらの感染症が移植臓器の生着や予後に関連することも多い<sup>2)~4)</sup>。このため、臓器移植後は迅速かつ確かな感染症治療が必要とされる。本稿では、臓器移植患者における感染症の特徴と感染制御について解説する。

2. 臓器移植患者における感染症の病態

造血幹細胞移植では、移植前から著明な免疫不全が発生しているが、臓器移植においては、術前に免疫不全が発生していることは比較的少ない。通常は、臓器移植が行われた後に様々な感染症が発生する。臓器移植希望者(レシピエント)における感染症に関連する頻度の高い病原体/感染症は、(1)初期(移植後 4 週以内)、(2)中期(移植後 1~6 ヶ月)、(3)晩期(移植後 6 ヶ月以後)に分類される(図 1)<sup>2)~4)</sup>。これらの

著者連絡先: (〒920-0293) 石川県河北郡内灘町大学 1-1  
金沢医科大学臨床感染症学  
飯沼由嗣  
TEL: 076-286-2211  
FAX: 076-218-8453  
E-mail: yuinuma@kanazawa-med.ac.jp



VAP, Ventilator Associated Pneumonia, LCMV, Lymphocytic choriomeningitis Virus, BKV, BK polyomavirus, PCP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PML, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PTLD, Post-transplant lymphoproliferative disorders

図1. 臓器移植後の感染症

感染症は絶対的なものではなく、レシピエントの状態によって移植後長期にわたり発生するものや、リスクの高い時期を超えて発生するものもある。また移植された臓器によっても発生する感染症が異なる場合がある(表1)<sup>9)</sup>。

移植後早期(1ヶ月以内)では患者の基礎疾患や手術の合併症による感染症が発生することが多く、細菌や真菌がその主な原因病原体となる<sup>9)~7)</sup>。半数以上の細菌感染症は移植後早期に発生し<sup>9)</sup>、近年では、薬剤耐性菌による感染症の増加が報告されている<sup>9)</sup>。血管留置カテーテルや人工呼吸器、尿道留置カテーテルなどの医療器具に関連する感染症や表層性または深部創部感染がこの時期に多くみられる。また、技術的に困難な手術で、合併症として吻合部狭窄やリークが発生した場合に感染症の原因となりやすい。腸内細菌科細菌の感染症は、肝臓や小腸移植などで発生しやすい。また緑膿菌や *Burkholderia* 属などの非発酵菌あるいは薬剤耐性菌による呼吸器感染症では、レシピエントが慢性呼吸器感染症に罹患し、これらの菌を保菌していた場合に特に注意が必要である。肺移植では、アス

ペルギルス症の発生が、肝臓や小腸移植ではカンジダ症の発生リスクが高く、それぞれ予防的抗真菌薬投与が行われることが多い。単純ヘルペス(HSV)以外のウイルスの再活性化が問題となることは比較的少ない。移植後早期に発生する感染症は、医療関連感染症であり、病院内に生息する薬剤耐性菌による感染症が主となる。特に、移植前に長期に入院し、さまざまな医療行為が行われていた、あるいは抗真菌薬治療が行われていたような場合には、薬剤耐性菌による感染症を考慮する必要がある<sup>9)</sup>。わが国で行われる臓器移植の大多数が生体移植であり、未知のドナー由来感染症発生のリスクは一般的に低いと考えられるが、脳死移植の場合など、検査学的に検出困難なドナー由来の未知の感染症(リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス: LCMV, 狂犬病, シャーガス病, 等)のリスクについて考慮する必要がある<sup>10)11)</sup>。

移植中期(1~6ヶ月)においては、免疫抑制薬による免疫不全(主に細胞性免疫不全)にともなう日和見感染症が問題となる。また移植初期の感染症が問題となる場合もある。退院後は、移植後期で発症が見ら

表 1. 移植臓器と感染症

1ヶ月以内	1～6ヶ月	6ヶ月以後
細菌感染症	ウイルス感染症	ウイルス感染症
グラム陽性菌	CMV	EBV
すべての移植	すべての移植, 特にD+/R-の場合	すべての移植 (中期より頻度は低い)
腸内細菌科細菌	EBV	VZV
肝臓, 小腸, 新生児の心臓	すべての移植, 特にD+/R-, 小腸の場合	すべての移植
緑膿菌, <i>Burkholderia</i> spp.	VZV	市中流行ウイルス感染症
肺 (慢性呼吸器感染症)	すべての移植	すべての移植
真菌感染症	日和見感染症	細菌感染症
カンジダ属	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	緑膿菌, <i>Burkholderia</i> spp.
肝臓, 小腸, 膵臓など	すべての移植	肺 (Cystic fibrosis)
アスペルギルス	<i>Toxoplasma gondii</i>	肺: 慢性拒絶状態
肺, 心臓	心臓, 特にD+/R-の場合	真菌感染症
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	細菌感染症	アスペルギルス
すべての移植	緑膿菌, <i>Burkholderia</i> spp.	肺: 慢性拒絶状態
ウイルス感染症	肺 (Cystic fibrosis)	
HSV, 医療関連呼吸器ウイルス (インフルエンザ, RSV, hMPV など)	腸内細菌科細菌	
すべての移植	小腸	

文献 (4) より, 一部改変

D+/R-, 臓器提供者 (ドナー) 既感染/臓器移植希望者 (レシピエント) 未感染

HSV, Herpes Simplex Virus

EBV, Epstein-Barr Virus

CMV, Cytomegalovirus

VZV, Varicella-Zoster virus

れるような市中感染症のリスクも生ずる。この時期は、ヘルペスウイルス (HSV, サイトメガロウイルス; CMV) やニューモシスティス肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia; PCP) に対する予防が行われることが多い。予防が行われていた場合には、これらの予防で防止できないあるいは困難な日和見感染症の発生が見られる。ウイルス感染症では、EBウイルス (EBV) やC型肝炎 (HCV), アデノウイルス, 腎移植ではBKポリオマウイルスによる腎症が問題となる。アスペルギルス症などの真菌症, 細菌感染症では、結核 (既感染再活性化) やリステリアなどの細胞内寄生細菌などが問題となる。予防が無い場合には、HSVや水痘帯状疱疹ウイルス (VZV), CMVなどのヘルペスウイルス属や、B型肝炎 (HBV), PCP, ノカルジア, トキソプラズマなどが発生する可能性があるが、これらの発生リスクは、移植臓器や術後の状態や免疫抑制状況などによって異なる。免疫不全状態における潜伏感染からの再活性化が問題となる感染症 (ヘルペスウイルス属, トキソプラズマなど) では、臓器提供者 (ドナー) 既感染/臓器移植希望者 (レシピエント) 未感染 (D+/R-) において、特に発症リスクが高くなる。予防に関しては、投与薬物による副作用

や薬物相互作用 (特に免疫抑制薬) があり、どのように予防を行うかについて、症例毎のリスクアセスメントが必須である (表2)<sup>1)</sup>。

移植後後期 (6ヶ月以後) では、移植後の状態も安定し、免疫抑制薬も減量されてくる。また予防的抗微生物薬も徐々に中止されてくる。レシピエントのほとんどは、院外で生活し、さまざまな市中感染病原体による感染のリスクが高くなる。免疫抑制薬による細胞性免疫不全状態は継続しており、予防投薬中止に伴って、さまざまな日和見感染症も発生しうる。市中感染症では、肺炎球菌や大腸菌などの比較的病原性が高い市中感染性病原体による感染症やノカルジア, リステリアなどの細胞内寄生病原体による感染症を考慮する必要がある。真菌症では、クリプトコックス症や肺移植においてはアスペルギルスやムーコルによる肺感染症の発生がみられる。また、ウイルス感染症では、市中流行性感染症としてインフルエンザやRSウイルス (RSV), また細胞性免疫低下に伴い、ヘルペスウイルスによる感染症やウイルス性肝炎, JCウイルス感染症 (PML) やEBウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) について注意が必要である。

表 2. 臓器移植後の感染に関連する因子

免疫抑制治療
移植前の治療 (抗がん化学療法, 抗菌薬)
皮膚粘膜バリア状態 (カテーテル, ドレーン, 等)
好中球減少, リンパ球減少
基礎疾患による免疫抑制状態 (低免疫グロブリン, SLE)
代謝性疾患: 尿毒症, 低栄養, 糖尿病, 肝硬変
慢性ウイルス感染症 (CMV, HCV, HBV)
<b>感染リスクを上げる因子</b>
導入治療 (リンパ球低下)
高用量ステロイド
血漿交換
早期移植片拒絶
移植片の機能不全
活動性/潜在性のドナー/レシピエント感染症
手術/器材に関連する合併症
吻合部のリーク
出血
創感染/創治療遅延
長期の挿管/ICU 管理
術創部ドレナージ, 血管内/尿道カテーテル
<b>感染リスクを下げる因子</b>
免疫学的寛容状態
HLA の一致
手術手技が良好
移植片の機能が良好
適切な周術期予防投与
有効な抗ウイルス予防投与
ニューモシスティス感染予防
有効なワクチン接種
文献 (3) より, 一部改変
SLE, Systemic Lupus Erythematosus
HCV, Hepatitis C Virus
HBV, Hepatitis B Virus
HLA, Human Leukocyte Antigen

### 3. 臓器移植患者に発生する感染症と対策

本項では、臓器移植後の患者 (レシピエント) に比較的特異的に発生し、予後に関連する重要な日和見感染症とその対策について述べる。

#### 1) サイトメガロウイルス

サイトメガロウイルス (CMV) は、臓器移植後の感染症の中でも最も重要な病原体の一つである<sup>21)22)-14)</sup>。臓器移植後の免疫抑制状態では、CMV による感染症 (直接的な作用) ととともに CMV 感染症に伴うさまざまな免疫反応 (間接的な作用) が起こる (図 2)<sup>2)</sup>。CMV 感染症としては、CMV 症候群と言わ

れる、発熱や筋肉痛、骨髄抑制などのウイルス血症に伴う全身症状と、腎炎、肝炎、心臓炎、肺臓炎、腸炎などの臓器侵襲性感染症がおこる。この中でも腸炎の頻度が比較的高いとされる。また、移植臓器、とくに既感染ドナー臓器では、CMV の再活性化が移植臓器内で起こりやすくなり、移植臓器の機能不全の原因となることがある。これに加えて、CMV 感染症に伴う免疫反応も臓器移植患者の予後に大きく関わる。免疫反応により、移植臓器の傷害や拒絶反応が進み、心移植では血管障害、肺移植では閉塞性細気管支炎、肝移植では胆管消失症候群などが発生し、移植臓器の機能不全の原因となる。また、他の日和見病原体の感染症、EBV 関連 PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorders) や真菌症 (特にアスペルギルス症)、ウイルス性肝炎などのリスクとなる。

CMV 感染症のリスク因子としては、D+/R- が最もリスクが高い。肺や小腸移植は、免疫抑制が強いことやリンパ系細胞が臓器に多いことなどより、肝臓や腎臓よりも CMV 感染症発症リスクが高い。強い免疫抑制はリスクとなる。特に、拒絶反応に伴う炎症状態は CMV 再活性化を促し、さらに急性拒絶反応で用いられる、抗リンパ球抗体、抗胸腺細胞グロブリン (ATG)、抗 CD3 抗体、抗 CD52 抗体 (alemtuzumab) などの強い免疫抑制薬の使用は再活性化を促進する。遅発性 CMV 感染症は、抗ウイルス薬による移植後予防治療終了数ヶ月後以後に発生し、移植臓器不全、予後悪化、また悪性腫瘍のリスクとなる<sup>15)</sup>。

CMV の予防および治療に関しては、抗ウイルス薬の予防投与方法 (Prophylaxis) および早期投与方法 (Pre-emptive therapy) のどちらかが選択される。両者の有効性や予後に差は無いとされる (表 3)<sup>16)</sup>。予防投与方法のメリットは、確実かつ容易に CMV 予防が可能であることや、CMV 以外のヘルペスウイルス感染予防効果も期待できる。副作用として、長期投与に伴う副作用 (骨髄抑制) や治療終了後に発生する遅発性感染症発症のリスクが特に D+/R- の移植において高くなる。遅発性感染症予防のための、より長期の予防治療がハイリスク群で推奨されている。また治療終了 3ヶ月間は、ウイルス血症 (抗原血症法 [アンチゲネミア]、CMV-PCR) のモニタリングが推奨される。

CMV の早期投与方法は、移植後ウイルス血症を定期的 (週 1 回程度) にモニタリングし、閾値を超えた抗原血症を発見した時点で治療を開始する方法である (図 3)。本法のメリットは、抗ウイルス薬投与に伴う副作用の低減、D+/R- の場合経過中 CMV の免疫が獲得可能であり、遅発性 CMV 感染症の予防に働くこ