

アウトブレイクが拡大しコントロール不能である場合は、入院制限または入院中止病棟閉鎖を実施することがある。その間に感染対策の見直しをはかるとともに、病室の徹底的なクリーニングを行う。この際にHPやUVCなどのNo touch methodを用いた方がよいかは明確な回答はない。Acinetobacter菌のアウトブレイクにこれらを応用した事例の3例のうち2例はコントロールに失敗している<sup>30</sup>。

入院制限の解除の基準はない。一般的にはモニタリングされた感染対策のコンプライアンスの指標が一定以上に改善し、新規保菌者が認められなくなる、保菌者が相当数まで減少した場合などとされる。

アウトブレイクがコントロールできない場合は大学病院の感染対策部門など外部の感染対策の専門家の支援を仰ぐことが推奨される。

#### (6) MDRA における国内外のガイドライン

- 日本環境感染学会<sup>10</sup>  
多剤耐性グラム陰性桿菌感染制御のためのポジションペーパー (2011)
- APIC<sup>9</sup>  
Guide to the Elimination of Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in healthcare settings. (2011).
- Royal College of physicians of Ireland<sup>31</sup>  
Guideline for the Prevention and control of Multi drug resistant organisms excluding MRSA in the healthcare setting(2012).
- ESCMID<sup>32</sup>  
ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug resistant gram-negative bacteria in hospitalised patients(2014).
- UK joint working party  
Prevention and control of multidrug resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a joint working party(2015).

---

<sup>1</sup> 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業. 検査部門.  
[http://www.nih-janis.jp/report/open\\_report/2014/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_201400\(clsi2012\).pdf](http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2014/3/1/ken_Open_Report_201400(clsi2012).pdf).

<sup>2</sup>高田徹 韓国からの持ち込み例を端緒とした多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* によるアウトブレイク事例. IASR Vol. 31 p. 197-198: 2010年7月号.

<sup>3</sup>山岸由佳 三嶋廣繁. 愛知県の大学病院における多剤耐性 *Acinetobacter* の検出事例.

---

IASR Vol. 31 p. 200-201: 2010年7月号.

- <sup>4</sup> Thom KA, Johnson JK, Lee MS, Harris AD. Environmental contamination because of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* surrounding colonized or infected patients. *Am J Infect Control*. 2011 Nov;39(9):711-5.
- <sup>5</sup> Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006 Aug 16;6:130.
- <sup>6</sup> Schulster L, Chinn RY; CDC; HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003 Jun 6;52(RR-10):1-42.
- <sup>7</sup> Catalano M, Quelle LS, Jeric PE, DiMartino A, Maimonet SM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and during sporadic cases. *J Hosp Infect*. 1999;42:27-35.
- <sup>8</sup> Wendt, C, Dietze, B, Dietz, E, Ruden, H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on Dry Surfaces. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 1394-1397.
- <sup>9</sup> APIC. Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings.  
[http://www.apic.org/resource/\\_eliminationguideform/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/file/apic-ab-guide.pdf](http://www.apic.org/resource/_eliminationguideform/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/file/apic-ab-guide.pdf).
- <sup>10</sup> 日本環境感染学会多剤耐性菌感染制御委員会 編. 多剤耐性アシネトバクター・バウマニ(multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii*)等を中心とした多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第1版 環境感染誌.
- <sup>11</sup> La Forgia C, Franke J, Hacek DM, Thomson RB Jr, Robicsek A, Peterson LR. Management of a multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: A 38-month report. *Am J Infect Control* 2010; 38(4): 259-63.
- <sup>12</sup> Srinivasan A, Wolfenden, Song X, et al. An Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Infections Associated with Flexible Bronchoscopes. *N Engl J Med*;348:221-227. 2003.
- <sup>13</sup> 田辺正樹 中村明子 新居晶恵 荒川宜親. 海外帰国患者より多剤耐性アシネトバクターおよび多剤耐性緑膿菌が同時に検出された事例に関する報告 IASR Vol. 35 p. 244-246: 2014年10月号.
- <sup>14</sup> Nakazawa Y, Ii R, Tamura T, Hoshina T, Tamura K, Kawano S, Kato T, Sato F, Horino T, Yoshida M, Hori S, Sanui M, Ishii Y, Tateda K. A case of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* transferred from India to Japan. *J Infect Chemother*. 2013 Apr;19(2):330-2.
- <sup>15</sup> Morgan DJ, et al. Frequent Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Contamination of Gloves, Gowns, and Hands of Healthcare Workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(7): 716-721.
- <sup>16</sup> Manian FA, Griesenauer S, Senkel D, Setzer JM, Doll SA, Perry AM, Wiechens M. Isolation of *Acinetobacter baumannii* complex and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from hospital rooms following terminal cleaning and disinfection: can we do better? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Jul;32(7):667-72.
- <sup>17</sup> NHS, Environmental Decontamination and Terminal Cleaning.  
<http://www.nipcm.hps.scot.nhs.uk/documents/tbp-environmental-decontamination-and-terminal-cleaning/>.
- <sup>18</sup> American hospital association. The Association for the Healthcare Environment, Practice Guidance for Environmental Cleaning.

- 
- <sup>19</sup> Carling P. Methods for assessing the adequacy of practice and improving room disinfection. *Am J Infect Control*. 2013 May;41(5 Suppl):S20-5.
- <sup>20</sup> Eckstein BC, Adams DA, Eckstein EC, Rao A, Sethi AK, Yadavalli GK, Donskey CJ. Reduction of *Clostridium Difficile* and vancomycin-resistant *Enterococcus* contamination of environmental surfaces after an intervention to improve cleaning methods. *BMC Infect Dis*. 2007 Jun 21;7:61.
- <sup>21</sup> Falagas ME, Thomaidis PC, Kotsantis IK, Sgouros K, Samonis G, Karageorgopoulos DE. Airborne hydrogen peroxide for disinfection of the hospital environment and infection control: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2011 Jul;78(3):171-7.
- <sup>22</sup> Passaretti CL, Otter JA, Reich NG, Myers J, Shepard J, Ross T, Carroll KC, Lipsett P, Perl TM. An evaluation of environmental decontamination with hydrogen peroxide vapor for reducing the risk of patient acquisition of multidrug-resistant organisms. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(1):27-35.
- <sup>23</sup>厚生労働省. 第12回院内感染対策中央会議資料  
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000072943.pdf>.
- <sup>24</sup> Wilson AP, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, Newsholme W, Oppenheim B, Leanord A, McNulty C, Tanner G, Bennett S, Cann M, Bostock J, Collins E, Peckitt S, Ritchie L, Fry C, Hawkey P. Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party. *J Hosp Infect*. 2016 Jan;92 Suppl 1:S1-S44.
- <sup>25</sup>厚生労働省. 第9回院内感染対策中央会議資料  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000unaw.html>.
- <sup>26</sup> Fitzpatrick M, Zembower T, Malczynski M, et al., Outcomes of an enhanced surveillance program for carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:419-22.
- <sup>27</sup> Apisarnthanarak A, Hsu LY, Khawcharoenporn T, Mundy LM. Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: how to prioritize infection prevention and control interventions in resource-limited settings? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Feb;11(2):147-5.
- <sup>28</sup> Kundrapu S, Sunkesula V, Jury LA, Sitzlar BM, Donskey CJ Daily disinfection of high-touch surfaces in isolation rooms to reduce contamination of healthcare workers' hands *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Oct;33(10):1039-42.
- <sup>29</sup> Alfa MJ, Lo E, Olson N, MacRae M, Buelow-Smith L. Use of a daily disinfectant cleaner instead of a daily cleaner reduced hospital-acquired infection rates. *Am J Infect Control*. 2015 Feb;43(2):141-6.
- <sup>30</sup> Doll M, Morgan DJ, Anderson D, Bearman G. Touchless Technologies for Decontamination in the Hospital: a Review of Hydrogen Peroxide and UV Devices. *Curr Infect Dis Rep*. 2015 Sep;17(9):498.
- <sup>31</sup> Royal College of physicians of Ireland. Guideline for the Prevention and control of Multi drug resistant organisms excluding MRSA in the healthcare setting. (2012). <http://www.hpsc.ie/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/InfectionControlandHAI/Guidelines/File,12922,en.pdf>.
- <sup>32</sup> Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant

---

Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55.

# 重症・難治 *Clostridium difficile* 感染制御及びアウトブレイク対策 のためのガイド

名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター 感染制御室  
中村 敦

## 1. はじめに

*Clostridium difficile* 感染症（CDI）は腸管内で毒素を産生した *C. difficile* が腸炎や下痢症を引き起こす感染症である。*C. difficile* は芽胞の状態为好気的環境、乾燥、熱及び消毒薬などに耐性を示し、環境表面に長期間生存する。その病原性は toxin A、toxin B、binary toxin という 3 種類の毒素に由来すると考えられているが、これらをもたない毒素非産生株も存在し、我が国の健常成人の 7% 程度が消化管に *C. difficile* を保有しているといわれる。

加齢、重篤な基礎疾患、制酸剤投与、経管栄養などの危険因子を有する患者において、抗菌薬や抗癌剤などの投与を受け腸内細菌叢が攪乱される状況下で *C. difficile* が定着あるいは獲得されると、消化管内で増殖し CDI を発症する。すなわち CDI の発症には患者自身の内的要因と周囲環境などによる外的要因の両者が密接に関与しており、両者が関わる度合いは施設環境や患者層、診療内容により異なってくる（図 1）。

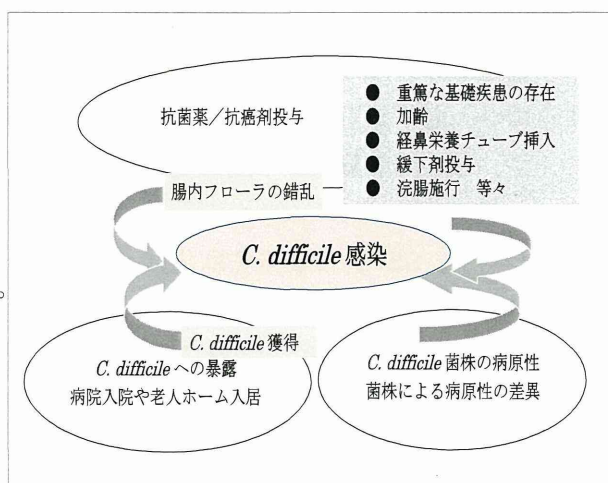


図1. CDIの発症に関与する因子（文献1より引用）

今世紀になって CDI は北米やヨーロッパを中心に増加傾向にあり、とりわけ強毒株とされる 027 株、078 株などによる重症例や死亡例が増加してきたことから、CDI の診断、治療、感染管理に対する関心が急速に高まってきた。米国では *C. difficile* は MRSA と並ぶ主要な医療関連感染の原因微生物として認識されるようになり、CDC はカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などと並ぶ耐性菌の脅威として *C. difficile* を挙げ警戒を促している。

我が国の国公立大学附属病院感染対策協議会では病院感染対策ガイドラインを作成しており、その改訂第 2 版で CDI を取り上げている。欧米とは異なり、現時点では我が国における CDI の重篤例や死亡例は散発的な発生にとどまっている。しかし人口の高齢化、様々な治療の飛躍的進歩とともに免疫力低下者が増加しており、今後の重篤、難治な CDI の増加する可能性を見据えて、海外の知見を参考に重篤、難治な CDI への対応を含めた対応を提示する。

## 2. 疫学

2003年からカナダおよび米国において CDI の急激な増加、重篤な合併症例および死亡例が報告され始めた。2000～2003年にかけて米国で発生した集団感染事例の菌株の解析の結果、多くが同一タイプの強毒株であることが明らかとなった。この毒素遺伝子変異株 (BI/NAP1/027 株) は毒素の産生量が高くキノロン耐性を示し、この変異株による感染群は他の株による感染群と比べて重篤な症例が多くみられた。その後の調査により欧州各国でも同株が確認され、大陸を越えた感染拡大が懸念された。

この 027 株と同様の強毒株とされる 078 株は牛や豚などの食肉からも検出され、人畜共通感染症としての認識も必要である。強毒株とされる 027 株、078 株などは toxin A、toxin B とともに binary toxin を産生する。しかしこれらの菌型あるいは binary toxin を産生する株が、必ずしも重症化を来すとはいえず、分離菌の解析から重篤化の予測は困難である。このような菌型は地域差があり、027 株は北米や欧州、078 株も欧州に多くアジアには少ない (表 1)。

現在までのところ我が国では 027 株による CDI は孤発例にとどまり、アウトブレイクの流行株にはなっていない。

2000 年を境に CDI の病像は変貌してきた。すなわち発生頻度の増加とともに死亡例、重症例、再発例が増え、小児や周産期患者、市中発症患者がみられるようになった (表 2)。さらに Metronidazole (MNZ) の投与による治療失敗例、再発例も増加してきている。

strain	国・地域
027	米国, カナダ, オランダ, アイルランド, ドイツ, チリ
078	オランダ, スペイン, ドイツ, フランス
017	中国, 韓国, オランダ, スコットランド, 日本
018	日本, 韓国
014	米国, スペイン, フランス, 日本, 中国, 韓国
001	中国, 日本, 韓国, 英国, スペイン, ドイツ, スコットランド
002	日本, 香港, 韓国

表1. PCR ribotypeの各国の流行状況 (文献13より引用)

CDI	Pre-2000	2000-present	Reference
The data presented below are representative; specific references are thus provided where appropriate.			
Rate (USA)—all adults	5.5 cases/10,000 population (2000)	11.2 cases/10,000 population (2005)	142
Rate (USA)—elderly (>65)	13.7 cases/10,000 population (1993)	38.8 cases/10,000 population (2004)	143
Mortality (USA)	5.7 per million (1999) 1.2% (2000)	23.7 per million (2004) 2.2% (2004)	142, 144
Mortality (Canada)	4.5% (1991)	22% (2004)—outbreak associated	145
Risk factors	Antibiotics, age, multiple co-morbidities, immune-compromising conditions, IL-8 polymorphism	Antibiotics, age, multiple co-morbidities, immune-compromising conditions, IL-8 polymorphism, PPIs (?)	5, 97
Recurrence	~20% after first episode	~33% (and up to 45% for multiple episodes)	23
Outbreaks	Infrequently associated with NAP1/027 strains	Frequently associated with NAP1/027 strains, especially in the USA, Canada, UK	5
Community-acquired	<1 case/100,000 population (UK) 1994 8–12 cases/100,000 population (USA)	22 cases/100,000 population (2004); U. K. 6.9 cases/100,000 population (2006); Connecticut 7.6 cases/100,000 population (2005); Philadelphia	82, 83, 146
CDI in children, young adults and peripartum women (USA)	Children: 7.24 cases/10,000 hospitalizations (1997) Peripartum women: 0.02% (1985–1995)	Children: 12.8 cases/10,000 hospitalizations (2006) Peripartum women: 24 cases reported (2003–2009)	14, 94

表 2. 2000 年を境とした CDI の変貌 (文献 6 より引用)

### 3. 診断

CDI を早期に診断し、適切な治療を遅滞なく開始することによって患者の重篤化や死亡を防ぐと同時に、CDI を発症した患者に対し速やかに感染対策を実行することにより医療施設内での感染伝搬を防ぐことが大切である。CDI は、「下痢などの症状を呈し糞便検査で *C. difficile* 毒素ないし毒素産生性の *C. difficile* が陽性、または内視鏡的あるいは病理学的に偽膜性腸炎の所見を認めるもの」と定義される。入院患者の 10～20%程度に *C. difficile* の保菌がみられるため、下痢症状がない人の検査で菌が検出されても「陽性」としての診断的意義は乏しい。一方、CDI を疑って検体を提出する場合には、*C. difficile* の検出を目的としていることを検査室へ伝えてこの菌の検出に適した培養検査を行うことが「偽陰性」を回避する上で重要である。

培養検査は菌検出までに日数を要するため、治療の開始や感染管理の遂行を迅速に判断する手段としては適していない。この弱点を補うべく *C. difficile* の存在を迅速に確認するために糞便中の *C. difficile* の抗原(glutamate dehydrogenase: GDH)や病原因子である毒素を検出するキットが開発され、最近では GDH と毒素の両者を検出する迅速診断キットも開発され臨床現場で汎用されている。しかしこれらの迅速診断法の感度は十分ではなく、とりわけ毒素の検出感度は低いため、本検査のみに頼った下痢症の診断は *C. difficile* の病原性を過小評価する可能性があり、より正確な CDI の診断法が求められてきた。

欧米のガイドラインでは、より効率的な CDI の診断手順のひとつとして、まず GDH によるスクリーニングをおこなった後、抗原陽性例に対して細胞毒性試験あるいは分離菌の毒素産生性の確認をおこなう 2 段階アルゴリズムが提唱されている。しかし細胞毒性試験や培養検査は一般の医療機関で広く実施されておらず、また判定までに 48～96 時間程度の時間を要する。GDH の検出感度についても、以前より改良されたものの 10%程度の偽陰性があると報告されている。

毒素検出感度の低さを補うために、我が国においても GDH スクリーニングによる 2 段階アルゴリズムの流れで、培養検査で発育したコロニーを用いて迅速診断キットにより再度毒素の検出をおこなうことにより高い感度が示されたとの報告も見受けられている。しかしこの方法では診断までのタイム・ラグは避けられず、さらに診断手順の手間やコストの面などから一般の施設に広く応用されるに至ってはならず、臨床的な判断で対応せざるを得ないのが実情である。

より感度、特異度が高く、かつ迅速に結果が得られる診断法として PCR や LAMP 法を用いた便中毒素遺伝子検出法 (Nucleic acid amplification test: NAAT) が開発され、欧米では CDI の診断法として 2 段階アルゴリズムに代わって広く行われるようになってきている (表 3)。近い将来我が国においても NAAT の臨床現場への導入が期待されるが、NAAT の問題点としてコストがかかる点に加え、偽陽性に留意する必要がある点などが指摘されており、今後の導入にあたって検討すべき課題であろう。各検査の特徴を表 4 に示す。いずれにしても適切な検査対象の選択と適正な検体の提出が正しい診断の基本となる。

	検査方法				
	毒素単独	抗原+毒素	抗原+毒素+細菌毒性	抗原+毒素遺伝子	毒素遺伝子単独
検体数	432	432	431	432	428
感度	58.3 (42/72)	55.6 (40/72)	83.1 (59/71)	86.1 (62/72)	94.4 (68/72)
特異度	94.7 (341/360)	98.3 (354/360)	96.7 (348/360)	97.8 (352/360)	96.3 (343/356)
全体一致率	88.7 (383/432)	91.2 (394/432)	94.4 (407/431)	95.8 (414/432)	96.0 (411/428)
陽性一致率	68.9 (42/61)	87.0 (40/46)	83.1 (59/71)	88.6 (62/70)	84.0 (68/81)
陰性一致率	91.9 (341/371)	91.7 (354/386)	96.7 (348/360)	97.2 (352/362)	98.8 (343/347)

表3. 各種検査法の成績 (文献18より引用)

検査法	感度	特異度	使用範囲	費用(\$)	検査法の位置づけ
培養検査	低	中	限定	5-10	診断の手段として不適 毒素産生菌のみが病原菌
分離株毒素 産生検出	高	高	限定	10-30	レファレンス 疫学解析の手段 診断手段としては限定的
細菌毒性 試験	高	高	限定	15-25	レファレンス 診断手段としては限定的
抗原 (GDH) 検 査	高	低	広範	5-15	スクリーニングとしての診断手段 確認が必要
毒素検査 (EIA法)	低	高	広範	5-15	ToxinA/Bの検出 感度が低い
毒素遺伝子 検査	高	高	広範	20-50	急性期のみで使用 偽陽性を考慮

表4. 各種検査法の比較 (文献19より引用)

#### 4. 治療

CDI の初期治療では、誘因と考えられる抗菌薬の使用をできるだけ早急に中止するとともに、MNZ ないし Vancomycin (VCM) の投与を考慮するが、重症ないし複雑性の CDI が疑われた場合には、検査結果に拘らず速やかなエンピリック治療を開始することがガイドラインで勧奨されている。2010年の SHEA/IDSA のガイドラインでは、重症の判断基準として白血球数およびクレアチニン値の上昇を、また複雑性として血圧低下、ショック、イレウス、巨大結腸の合併を挙げている。2013年の米国臨床消化器病学会 (ACG) によるガイドラインでは低アルブミン血症に加え白血球増多ないし腹部圧痛の有無を重症度の基準とし、複雑性には CDI による ICU 入室、高熱、精神状態の変化や白血球数の著明な異常、乳酸高値、臓器不全なども加えている (表5)。

標準的治療における抗 CDI 薬の選択は、両ガイドラインとも軽症ないし中等症には MNZ、重症に VCM、複雑性の場合には VCM の高用量の投与を推奨している。ACG のガイドラインでは重症かつ複雑性の CDI に対して VCM 経口投与に加え MNZ の経静脈投与や VCM 経直腸的投与の併用を推奨し、さらに昇圧剤を必要とする血圧低下、敗血症ないし臓器不全の徴候など手術治療を考慮すべき状態を挙げている (表6)。

重症度	判定基準
軽症～中等症	下痢+重症・複雑性の基準に該当しない
重症	血清Alb 3g/L未満 + 以下のいずれかを満たす ・WBC 15,000/μL以上 ・腹部圧痛
重症かつ複雑性	以下のいずれかに該当 ・CDIによるICU入室 ・昇圧剤の有無に拘らず血圧が低下 ・38.5℃以上の発熱 ・イレウスまたは著明な腹部膨満 ・意識障害 ・WBC 35,000/μL以上または2,000/μL未満 ・血清Lactate 2.2mmol/L超 ・臓器不全 (人工呼吸、腎不全)
再発	治療完了後8週以内に再発

表5. CDIの重症度判定基準 (文献19より引用)

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全例に輸液蘇生、電解質補正、薬物による静脈血栓性症予防</li> <li>● イレウス、著明な腹部膨満がなければ経口・経腸栄養を継続</li> <li>● 腹部骨盤CTを推奨 → 腸管壁肥厚、腹水、巨大結腸、イレウス、穿孔を検索</li> <li>● 著明な腹部膨満なし → VCM 125mg x 4日po + MNZ 500mg x 3日静注</li> <li>● CDIにより以下に合致する患者は手術療法を考慮 昇圧剤を要する低血圧、敗血症・臓器不全の兆候、意識障害、 WBC ≥ 50,000/μL, Lactate ≥ 5mmol/L, 保存治療5日で改善なし</li> </ul>
---

表6. 重症・難治CDIの治療指針 (文献19より引用)



CDI では治療終了後の再発・再燃がしばしばみられ、再発に有効な治療、再発をおこしにくい治療が求められている。CDI の再発例の治療については、初回再発時には初期治療と同一レジメンを推奨し、2 回目の再発の治療法として VCM の漸減、間欠投与ないしリファマイシン系抗菌薬である Rifaximin の併用投与が挙げられている。probiotics の有効性の是非については見解が分かれており、欧米のガイドラインではその使用は推奨されていない。以上に挙げた治療にも拘らず再発する例に対し、最近では究極の probiotics 治療ともいえる腸内細菌移植（便移植）療法が試みられ、極めて良好な成績が報告されている（図 2）。我が国においても炎症性腸疾患患者を対象とした本治療の臨床試験がなされている。

一方、再発をおこしにくい治療法として、RNA ポリメラーゼ阻害作用を有するマクロサイクリック系経口抗菌薬である Fidaxomicin は、抗菌スペクトラムが狭域で腸内細菌叢への影響が少なく、芽胞形成、毒素産生をともに抑制して VCM と同等の有効性を示し、MNZ や VCM より再発が少ないとの成績が示されている（図 3）。芽胞の形成を抑制することから、とりわけ再燃による再発抑制効果に優れている。現在我が国で新たな抗 *C. difficile* 薬として臨床試験中であり、今後の臨床応用が待たれる。また、スチレンスルホン酸高分子ポリマーである Tolevamer は toxin A/B の中和作用を有し毒素吸着剤として作用する。この薬剤は MNZ や VCM と比べ治療効果は劣るものの、再発率が低く再発までの期間も長いとの成績が示されている（図 4）。

*C. difficile* toxin に対するヒトモノクローナル中和抗体を用いた抗体療法による再発抑制効果が示されている。（図 5）、我が国において抗 toxin B 抗体による治療の有効性が示されており、今後臨床応用が可能となる見通しである。

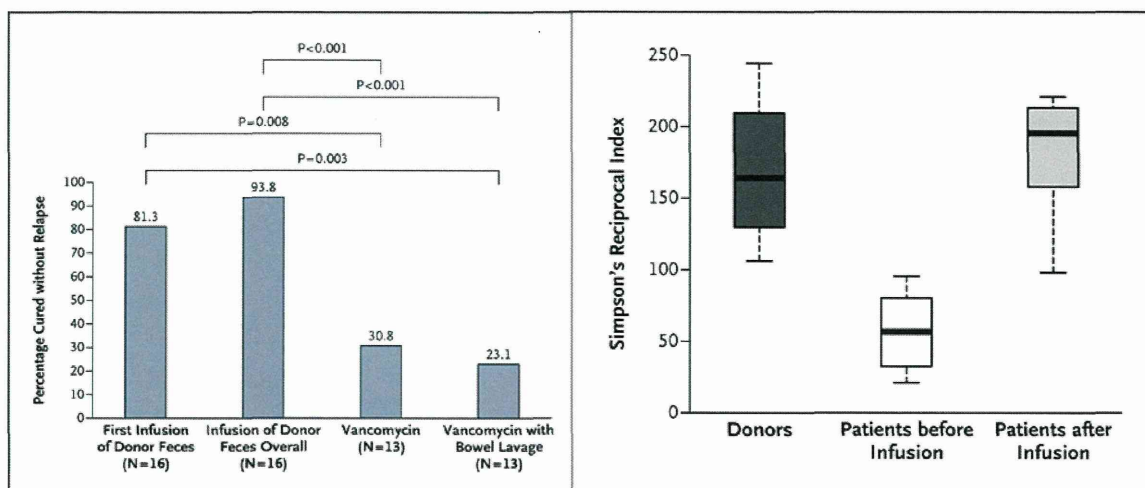


図 2. 腸内細菌移植（便移植）療法の成績（文献 25 より引用）

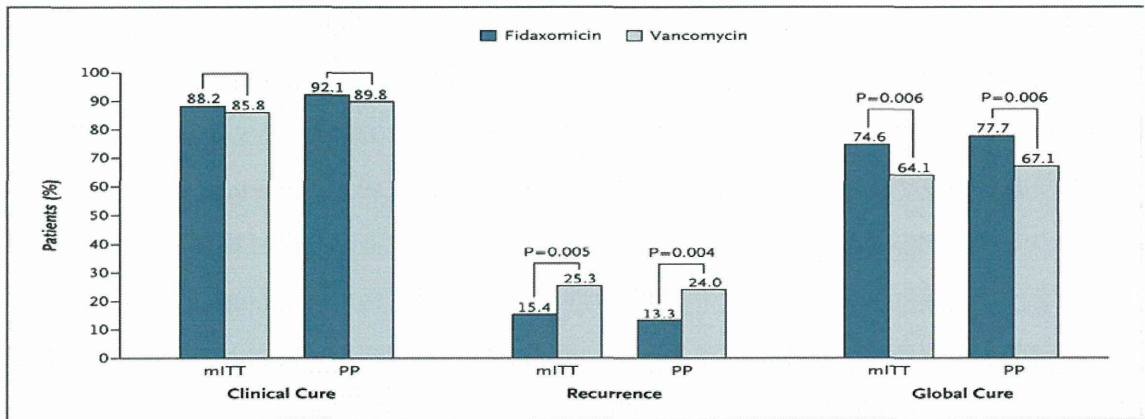


図3. Fidaxomicin と VCM の比較 (文献 27 より引用)

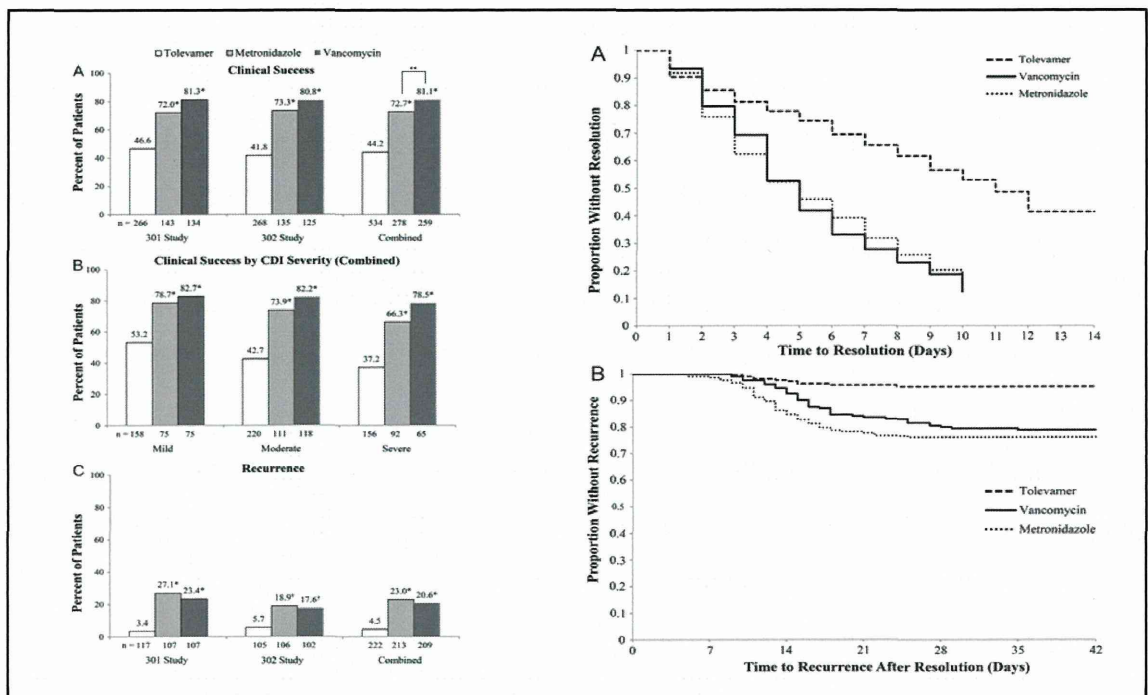


図4. Tolevamer の再発抑制効果 (文献 29 より引用)

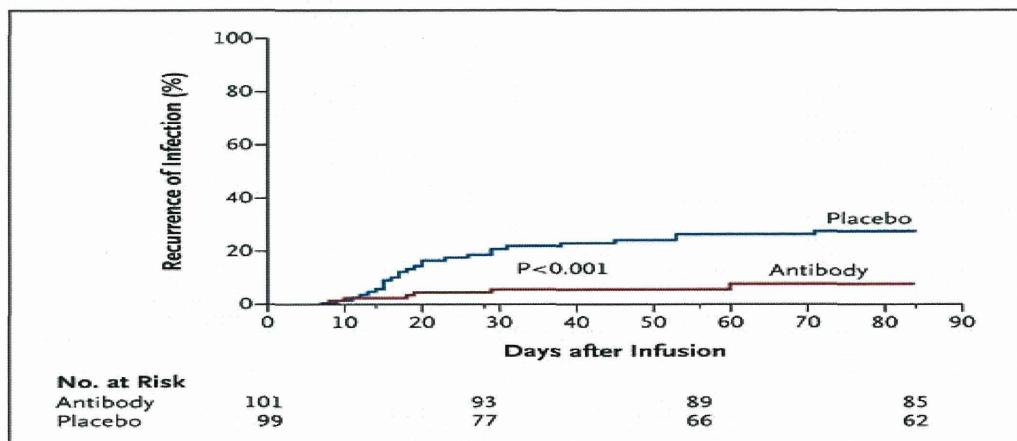


図5. 抗毒素中和抗体療法の再発抑制効果 (文献 30 より引用)

## 5. 感染管理

CDI の予防と感染管理においては、感染症を発症する宿主側のリスク軽減、すなわち原因と推定される薬剤の使用を制限することと、感染経路を遮断することがその両輪となる。前者は広域スペクトラムを有する抗菌薬や抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬の使用を制限することであり、特に CDI の既往歴がある患者では再発しやすいため注意が必要である。後者では、おもな感染経路は糞便の経口感染を含めた接触感染であることから、病院感染対策は標準予防策に加え接触感染予防策を実施する。*C. difficile* は糞便に多く含まれるため、CDI 患者は原則的に個室隔離することが望ましい。これが困難な場合には、便失禁がみられる患者や排泄介助の症例から優先的に個室隔離し、患者が多数の場合にはコホーティングを行う。排泄物の取扱いには特に注意が必要となる。

CDIの発生防止、感染管理の質を向上させるために、それぞれの医療施設において① CDIに対する認識を高めるための職員への教育・啓発、② *C. difficile* の検出精度の向上、③ 抗菌薬の適正使用、管理によるCDIの発生防止、④ 標準予防策・接触予防策、隔離予防策、適切な汚物処理などによるCDIの伝搬防止、⑤ サーベイランスによるベースラインの把握とアウトブレイクの察知、⑥ 施設に見合ったマニュアルの整備、などに取り組むことが大切である。

米国の急性期病院における新たなCDIの予防戦略では、(1) すべての急性期病院が行うべき基本的な予防対策(表7)と、(2) 基本的な防止対策でコントロールできない場合に、施設内の部署、集団に対しておこなう特別な対策(表8)の2つのカテゴリーに分けて記載されている。

- 適正な抗菌薬使用の促進(抗CDI薬、非抗CDI薬)
- CDI患者の個室収容と接触予防策(PPE適正使用、器具専用化)
- 確実な設備、環境の清掃、消毒(プロトコル作成、芽胞除去)
- 新規患者を速やかに感染制御部門、臨床担当者へ通知
- 検査室ベースのアラートシステムの構築
- サーベイランスの実施、データの分析と報告
- 医療従事者、環境サービス担当者、病院管理者に対する教育
- 必要に応じて、患者と家族への教育(シート、Webサイト、DVDの活用)
- CDC/WHOの推奨する手指衛生、接触予防策の遵守の評価

表7. CDIの発生、施設内伝播防止のための基本的な予防対策(文献15より引用)

- 医療従事者による*C. difficile* の伝搬を最小限にするためのアプローチ  
経過により遵守の評価を強化  
CDI患者の部屋を出る前に石鹸と水で手指衛生  
検査結果が判明するまでは下痢の患者を接触予防策下に置く  
症状がなくなった後も患者の退院まで接触予防策の期間を延長する
- 環境からの*C. difficile* の伝搬を最小化するアプローチ  
部屋の清掃が適切であるか評価する  
環境の清掃、消毒には殺芽胞剤or次亜塩素酸ナトリウム希釈液を使用  
次亜塩素酸ナトリウムを用いる場合は環境サービスと連携した体制で
- *C. difficile* のを獲得した場合のCDIのリスク軽減のためのアプローチ  
抗菌スチュワードシッププログラムの開始  
・ハイリスク抗菌薬(クリンダマイシン、セファロsporin、フルオロキノロンなど)の制限  
・他の抗菌薬が制限された抗菌薬の代替として不適切に使用されないようモニタリング  
・不要な抗菌薬の曝露を最小限に抑える

表8. CDIの制御のための特別な対策(文献15より引用)

CDIの発生率が施設の目標よりも高いままである場合には、新たに発生したCDI患者の配置や接触予防策や手指衛生、環境・機器の清掃が適正に行われているかどうかなどのリスクを評価して問題部署のリーダーや医療従事者とのミーティングを行い、CDIの蔓延を改善させる可能性のある場面を特定する。また検査ないし検査法に変化がないかについて検査室とコミュニケーションをはかる必要がある。

基本的な推奨事項の遵守を確実にすることに加えて、CDI防止プログラムに特別な対策を追加していくのであるが、基本的戦略を超えたこれらの戦略の推奨は根拠となるデータの質が必ずしも高いとはいえず、その実施については各医療施設で個々に検討されるべきである。また、個別またはグループごとに対策を段階的に実施する、あるいは第1段階の対策を実践しても改善しない場合に次の段階の対策を追加していくなどさまざまなアプローチが考えられるが、CDIのリスク評価に基づいて優先項目を選択するべきである。

環境の消毒について、*C. difficile*の芽胞に有効な消毒法として、過酸化水素（HPV）、ドライオゾン、塩素発生剤とマイクロファイバークロスの併用、高温加熱乾燥蒸気噴霧による洗浄と消毒液との併用、蒸気清浄、過酢酸含有ワイプなどについて検討した成績では、HPV、塩素発生剤、過酢酸含有ワイプの有効性が統計学的に有意であった。短波長紫外線はHPVと比べ除染に要する時間を1/3に短縮させ、ナノ構造紫外線反射壁コーティングの併用はこれをさらに1/5に短縮させた。CDIのアウトブレイク時における効率的な環境の除染に期待できる。

#### 【参考文献】

- 1) 加藤はる, 他: *Clostridium difficile* 感染症と細菌学的検査. 日臨微誌 2002; 12: 115-122
- 2) Magill SS, et al.: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New Engl J Med* 2014; 370(13): 1198-2083
- 3) CDC: Antibiotic threats in the United State, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 4) 国立大学附属病院感染対策協議会編: 病院感染対策ガイドライン改訂第2版 (2015.1)
- 5) Pépin J, et al.: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*, 2004 31:171(5):466-72
- 6) Viswanathan VK, et al.: *Clostridium difficile* infection. An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions. *Gut Microbes*. 2010 Jul-Aug; 1(4): 234-242
- 7) Jhung MA, et al.: Toxinotype V *Clostridium difficile* in humans and food animals. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1039-45
- 8) Songer JG et al: *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:819-21
- 9) Hensgens MP, Kuijper EJ. : *Clostridium difficile* infection caused by binary toxin-positive strains. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1539-40.
- 10) Walk ST, et al.: *Clostridium difficile* ribotype does not predict severe infection. *Clin Infect Dis*. 2012 Dec;55(12):1661-8.
- 11) Bacci S, et al.: Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jun;17(6):976-82.
- 12) Bauer MP, et al.: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):63-73
- 13) 森伸晃: クロストリジウム・ディフィシル感染症の疫学. 化学療法の領域 2015;31(1):26-31
- 14) Kelly CP, et al. : *Clostridium difficile*—more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-1940
- 15) Dubberke, ER, et al.: Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control and Hosp Epidemiol* 2014 ; 35(6) : 628-645
- 16) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):431-45
- 17) 上田安希子, 他: 便中 *Clostridium difficile* Toxin A および Toxin B 同時検出試薬の有用性に関する比較検討. *臨床微生物* 2011;21(1):51-5

- 18) Novak-Weekley SM et al. : Clostridium difficile testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. JCM 2010; 48(3): 889–893
- 19) Surawicz CM et al.: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol. 2013 Apr;108(4):478-98
- 20) Tedesco FJ, et al.: Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Am J Gastroenterol 1985;80(11):867-8
- 21) Debast SB, et al: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. ClinMicrobiol Infect 2014 Mar, 20 Supple 2:1-26
- 22) Woo T D H et al. : Inhibition of the cytotoxic effect of Clostridium difficile in vitro by Clostridium butyricum MIYAIRI 588 strain. J Med Microbiol 2011;60:1617-1625
- 23) Johnston BC, et al: Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(12):878-888
- 24) Allen SJ, et al: Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2013;382:1249-57
- 25) van Nood E et al. : Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013;368:407-415
- 26) Youngster, et al.: Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. JAMA. 2014;312(17):1772-1778
- 27) Louie TJ et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:422-431
- 28) Eyre DW et.al.: Whole-genome sequencing demonstrates that fidaxomicin is superior to vancomycin for preventing reinfection and relapse of infection with Clostridium difficile. JID 2014;209(9):1446-51
- 29) Johnson S et al.: Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis. 2014;59:345-354
- 30) Lowy I et al. : Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med 2010;362:197-205
- 31) Doan L, et al.: Clinical and cost effectiveness of eight disinfection methods for terminal disinfection of hospital isolation rooms contaminated with Clostridium difficile 027. J Hosp Infect 2012 ; 82(2): 114-121
- 32) Rutala WA, et al.: Room decontamination with UV radiation. Infect Control Hosp Epidemiol 2010 ; 31(10): 1025-1029
- 33) Rutala WA, et al.: Rapid hospital room decontamination using ultraviolet (UV) light with a nanostructured UV-reflective wall coating. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34(5): 527-9

# 季節性インフルエンザ感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド

2016/1/14

岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

村上啓雄 渡邊珠代

## 0. はじめに

季節性インフルエンザは、わが国においては毎年年末から流行し始め、1月下旬から2月にかけてピークを迎え、年度末まで流行する感染症である。主に市中で感染が拡大するが、病院、診療所、高齢者施設等の医療施設内伝搬も多く、集団発生、アウトブレイク事例報告が後を絶たない。本ガイドは、医療施設でのアウトブレイク対策のガイドとして、最新の研究成果、ガイドラインやマニュアル類を参考に作成された。

- 1) 毎年年末から始まり、1月下旬から2月をピークとする流行がみられる。
- 2) インフルエンザウイルスはA、B、C型が存在するが、ヒトのインフルエンザの原因となるのは、AおよびB型であり、両者は臨床的には区別がつかない。
- 3) 例年シーズン前半には主にA型が流行するが、B型は後半に流行する年とそうでない年がある。

インフルエンザウイルスは、オルトミクソウイルス科(エンベロープをもつマイナス鎖の一本鎖RNAウイルス)に属し、ウイルス粒子の内部構成タンパク質であるヌクレオカプシドタンパク質(NP)、マトリックスタンパク質(M1)の抗原性の違いによって、A、B、C型の3つの属に分類される。さらに、A型はその表面タンパクであるヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)の違いによって、亜型に分類される。現在、HAは16種類、NAは9種類があり、この組み合わせによって144種類の亜型が存在する。A型はヒトのほか、トリ、ブタ、ウマ、クジラ、アシカなど数多くの動物を、B型はヒトのみを、C型はヒト、ブタを宿主とする。ヒトのインフルエンザの原因となるのは、A型とB型であり、C型は病原性が弱く、臨床的に問題となることは少ない。

季節性インフルエンザは、毎年1月下旬から2月上旬をピークとして流行することが多い。しかし、2009年のパンデミック以降の直近5シーズンのうち、2014・15年は流行の開始が例年のピークより2週間程度早く(1月18日)になっており、多少の変動を認める場合がある(図1)。

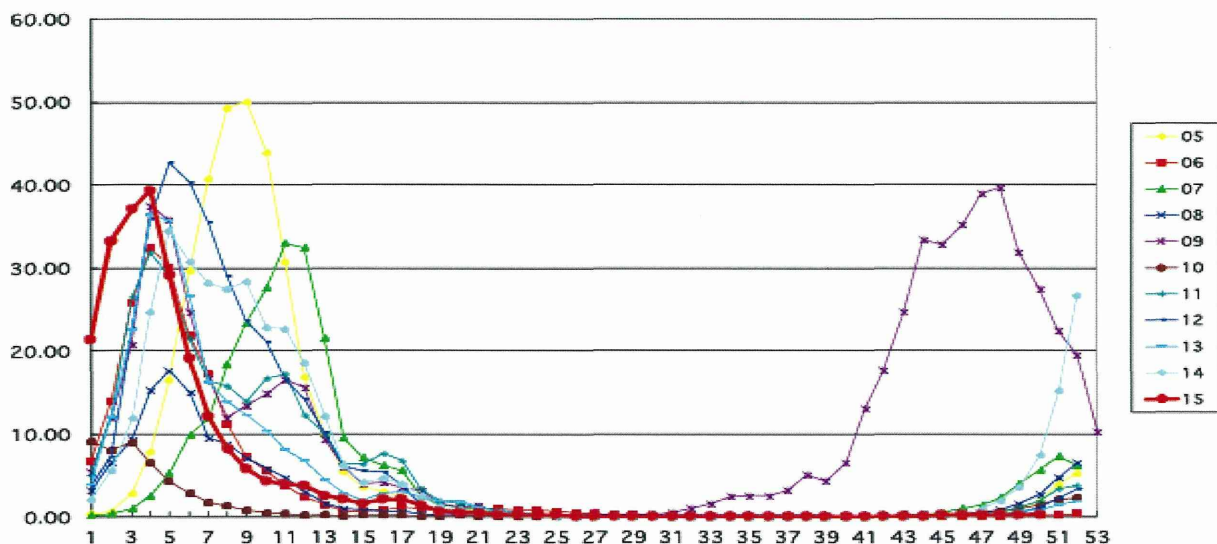


図1：過去10年間のインフルエンザ発生週報(文献4より)

B型は2008-09シーズンまではほぼ隔年に、2010-11年以降2013-14年までは毎年流行した。特に2013-14年はA型と匹敵するほどに大きな流行を認めたが、2014-15年は流行規模が小さくなっていた。多くの場合、B型はA型よりやや遅れて流行することが多い。

#### 参考文献

- 1) 竹田誠. 11. オルトミクソウイルス科. 戸田新細菌学改訂 34 版、南山堂、東京、2013 年。
- 2) 山田雅夫. 第 4 章. ウイルスの種類と分類. 医科ウイルス学改訂第 3 版、南江堂、東京、2009 年。
- 3) 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班. インフルエンザ診療マニュアル 2015-2016 年シーズン版(第 10 版). 日本臨床内科医会会誌. 2015;30(2).
- 4) 国立感染症研究所ホームページ. インフルエンザ過去 10 年間との比較. 週報グラフ. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1644-01flu.html>
- 5) 国立感染症研究所ホームページ. インフルエンザ 2014/2015 シーズン. IASR Vol 36. 199-201, 2015. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrtpc.html>
- 6) 国立感染症研究所ホームページ. IASR 広島県内の介護老人保健施設併設病院で発生したインフルエンザの集団感染事例. IASR Vol 36.207-208, 2015. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2319-related-articles/related-articles-429/6065-dj4292.html>

### 1. 季節性インフルエンザの感染伝播要因

- 1) 飛沫感染によって伝播する。
- 2) 直接接触および環境表面等から手を介した間接的な接触感染経路も存在する。
- 3) 高濃度のエアロゾル発生を伴う処置を行う場合は空気中に浮遊するエアロゾルによる感染経路もありうる。

季節性インフルエンザウイルスは、主に飛沫感染(感染者の咳、くしゃみ、会話、気管内挿管や吸引、胸部理学療法や心肺蘇生によって誘発された咳、などに際して発生した飛沫による)および直接・間接の接触感染により伝播するが、それらの伝播様式の寄与割合は不明である。また、空調が数時間にわたって故障した駐機中の小型旅客機内での空気感染の報告はあるが、医療施設内に照らし合わせて考えられるような状況ではない。ただし、気管支内視鏡、喀痰吸引、気管内挿管・抜管、剖検、心肺蘇生などのエアロゾル発生処置時には高濃度の小粒子エアロゾル(直径10 $\mu$ m未満)による伝播の可能性は否定できない。なお、インフルエンザ患者の呼吸器系分泌物および下痢便を含む体液には感染性があると推測されるが、インフルエンザウイルスの株によって感染リスクは様々とされている。ただし、血液や糞便からのインフルエンザウイルスの検出は極めて稀である。

季節性インフルエンザウイルスはヒトの鼻腔、咽頭粘膜細胞表面のシアル酸を受容体としてウイルス表面のヘマグルチニンと結合することによって細胞内に侵入する。細胞内に放出されたリボ核タンパク質は、宿主細胞の核の内部に移動し、ゲノムの転写が起こる。転写された mRNA から翻訳されたウイルスの各タンパク質が、細胞表面へと輸送され、新たなウイルス粒子が細胞表面から出芽する。

表1：施設内伝播に関連するインフルエンザウイルスの微生物学的特徴

特徴	解説
環境中での生息	環境表面中では約 24 時間、感染性が維持される。
多様なルートからの感染伝播	主に飛沫感染および接触感染(直接・間接)により伝播するが、高濃度のエアロゾル発生がありうる特殊な医療処置環境では、高濃度の小粒子エアロゾル(直径 10 $\mu$ m 未満)による伝播の可能性は否定できない。
様々な感染者からの伝播	罹患患者からだけでなく、不顕性感染または発症した医療従事者・面会者等を介した感染の可能性がある。入院患者・入所者は外出・外泊により市中で感染する場合もある。
感染性期間の遷延の可能性	免疫抑制状態の小児、特に CD4 数の少ない HIV 感染者などがインフルエンザに罹患すると、感染性を有する期間が遷延する可能性がある。
潜伏期間の感染性	発症前日よりウイルスが排出されている可能性が高い。
発症後の感染性の持続	一般的に、発症前日から発症後 3~7 日間は鼻腔や咽喉頭からインフルエンザウイルスを排出する。
環境への汚染	患者のくしゃみ、咳によって飛沫中のインフルエンザウイルスが周辺環境に飛散する。
集団感染の要因	多様なルートからの感染伝播に加え、高濃度のウイルスを排出するスーパースプレッダーの存在が推測される。一般に 1 人の感染者が他人に感染させることができる 2 次感染者数(基本再生産数: Basic reproduction number( $R_0$ ))は季節性インフルエンザで 1.1~1.4 人と推定されている。
典型的症状を呈さない患者の存在	高齢者では、典型的な症状を示さず、微熱や長引く呼吸器症状が発症に結びついていることもある。

#### 参考文献

- 1) Buxton-Bridges C, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implication for control in health care settings. J Infect Dis. 2003;37:1094-1101.
- 2) Moser MR, Bender TR, Margolis HS, et al. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. J Epidemiol. 1979;110:1-6.
- 3) Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al. Surgical mask vs N95 respirators for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. JAMA. 2009;104:139-148.
- 4) John J. Treanor. Influenza (including avian influenza and swine influenza). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 18th edition. Elsevier Inc, USA. 2014, 2000-2024.
- 5) 厚生労働省ホームページ. 平成 27 年度インフルエンザ Q&A.  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/qa.html>
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課、日本医師会感染症危機管理対策室. インフルエンザ施設内感染予防の手引き. 平成 20 年 11 月改訂.

## 2. 季節性インフルエンザの臨床症状・特徴

- 1) 1~3 日間の潜伏期の後、突然発症する。
- 2) 主症状は、発熱、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛などの全身症状と咳、咽頭痛、鼻閉・鼻汁等の呼吸器症状であり、全身症状が強いことが特徴的である。
- 3) 肺炎(一次性ウイルス性、二次性細菌性)、脳症などの合併症を発症し、重症化することがある。



1～3日の潜伏期の後、発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛などの症状で発症する。乾性咳嗽、咽頭痛、鼻閉・鼻汁などの呼吸器症状も発症時から認めるが、全身症状のために、目立たないこともある。全身症状が強いことが、他の上気道感染症との違いである。発熱の持続期間は平均3日であり、その後、嘔声、咽頭痛などの症状が3～4日間続くことが多い。高齢者では、特徴的な呼吸器症状を伴わず、発熱、倦怠感、錯乱のみを呈することもある。健常成人では、典型的なインフルエンザ症状を呈する場合から、軽度の症状、または無症状のことまで、症状の程度は様々である。

インフルエンザの合併症では、肺炎が最も重要である。肺炎は、一次性ウイルス性肺炎と、二次性細菌性肺炎に大別される。肺炎では、一次性、二次性ともに急速な低酸素血症の進行を認める。わが国では一次性：27%、二次性：18%と報告されている。

一次性ウイルス肺炎は、心血管疾患を有する患者や妊婦での発症が多く、H1N1pdm では若年成人でも発症していた。典型的には、インフルエンザ発症3日目から急速に進行し、死亡率が高い。胸部X線写真では、両側肺に間質性陰影を認めるが、浸潤影は認めない。喀痰からはインフルエンザウイルスが検出されるが、細菌培養では常在菌のみで、抗菌薬投与には反応しない。

一方、二次性細菌性肺炎は、成人と小児の両方で発症し、インフルエンザ発症後、一旦改善した3日目頃より悪化することが多い。胸部X線写真では、浸潤影を認め、喀痰からは、肺炎球菌、ブドウ球菌、インフルエンザ菌を検出することが多いが、インフルエンザウイルスは必ずしも検出されない。抗菌薬への反応は良好であるが、死亡率は重症度などに左右され、様々である。これらに加え、インフルエンザのアウトブレイク時には、気管気管支炎、限局性ウイルス性肺炎、ウイルス性と細菌性の混合性肺炎を認めることもある。特に、担癌患者、骨髄移植後などの免疫抑制患者では、肺炎の頻度が高く、重症化しやすいと報告されている。また、免疫抑制状態の小児、特にCD4数の少ないHIV感染者では、ウイルスの排出期間が遷延するとされる。また、長期間の抗ウイルス薬の投与により、これらの患者からの耐性インフルエンザウイルスの検出も報告されている。

肺炎以外の合併症には、筋炎、心筋炎・心膜炎、脳症、Reye症候群などがあり、インフルエンザ罹患後のギランバレー症候群も報告されている。

主に6歳以下の小児がインフルエンザに罹患した場合、脳症が多発することが問題となっている。わが国では毎年100～300人の患者が発生しているが、欧米での報告は少ない。脳内からインフルエンザウイルスは検出されず、意識障害を生じ脳症に至る原因は明らかではないが、インフルエンザウイルス感染によって放出される炎症性サイトカインやある種の解熱薬(ジクロフェナクナトリウムやメフェナム酸など)の関与が示唆されている。高熱、痙攣、異常言動が見られ、脳波では、びまん性高振幅徐波、画像診断では、脳浮腫のほかに、急性壊死性脳症として報告されている両側性の視床の壊死像がみられることがある。

インフルエンザに罹患した小児へのアスピリンの投与により、Reye症候群を発症することがある。典型的な症状はインフルエンザ発症数日後に意識状態の変化が生じる。症状の程度は嗜眠からせん妄、知覚鈍麻、痙攣、呼吸停止など様々である。髄液検査ではタンパクや細胞数は正常であり、脳炎や髄膜炎よりは脳症の所見を示す。ほぼ全ての患者で血中アンモニア値の上昇を認める。発症予防のためには、解熱薬としてアスピリンやジクロフェナク以外のNSAIDs(アセトアミノフェンなど)を使用することが重要であり、他疾患のためにアスピリンを服用している小児では、リスクを減らすために、インフルエンザワクチン接種等の対策が有用となる。

A型とB型インフルエンザに症状の差はなく、臨床症状から区別することはできない。しかし、成人ではA香港型(H3N2)インフルエンザは症状が重い傾向にあり、インフルエンザに関連した死亡(超過死亡)の原因となりやすい。

いずれにせよ、乳幼児、高齢者、気管支喘息や慢性肺疾患、心臓病や糖尿病などの基礎疾患を有する人々(ハイリスク群)では合併症が起こりやすく、致命的となることがある。したがって、ハイリスク群がSick contactとなった場合の発症予防は優先度が高いと考えられる。

#### 参考文献

- 1) John J. Treanor. Influenza (including avian influenza and swine influenza). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 18th edition.

Elsevier Inc, USA. 2014, 2000-2024.

- 2) 竹田誠. 11. オルトミクスウイルス科. 戸田新細菌学改訂 34 版、南山堂、東京、2013 年.
- 3) 菅谷憲夫. (1)インフルエンザウイルス. 朝倉内科学第 10 版、朝倉書店、東京、2013 年.

### 3. 季節性インフルエンザの診断と治療

- 1) インフルエンザウイルス抗原迅速診断検査が広く利用されている。
- 2) インフルエンザ流行時の発熱は、インフルエンザの可能性を常に考慮する必要があり、疑い例は経験的に感染予防策を実施すべきある。
- 3) 発症早期に主に抗ノイラミニダーゼ阻害薬を用いて治療を行う。

インフルエンザウイルス迅速抗原検出キット（イムノクロマトグラフィ法）は、複数社より発売されており、日常診療現場で広く利用されている。その他、研究所レベルでは PCR 等の核酸検査、ウイルス分離検査等が実施できる。迅速抗原診断検査は、発症後 48 時間以内の検査に対しては健康保険が適応され、感度、特異度は、ともに 90%以上とされているが、検体の採取手技や、発症からの経過時間によって左右される。一般に鼻腔拭い液は咽頭拭い液よりも感度が高いが、発症後 6 時間以内、B 型、抗インフルエンザ薬の投与後等では、感度が低下することが報告されている。そのため、適切な検体採取を心がけるとともに、偽陰性の可能性も常に考慮する必要がある。

インフルエンザの流行期間中に、健常成人に急性のインフルエンザ様症状（Influenza like illness : ILI）を認めた場合は、インフルエンザの可能性が高く、診断前から、インフルエンザを疑った感染予防策（経験的予防策）実施が望ましい。ILI とは、38.0℃以上の発熱、かつ急性呼吸器症状（鼻汁もしくは鼻閉、咽頭痛、咳のいずれか一つ以上）を呈した場合をいう。Sick contact、とくに同居家族が発症した場合、検査室診断では、4～10%、臨床診断では、最大 30% までの頻度で発症する可能性があるとして報告されており、家族の発症歴の確認は診断に有用な手がかりとなる。一方、高齢者や小児では、典型的な症状を呈さない場合があり、インフルエンザの流行時の全身状態の変化時には、常にインフルエンザを鑑別診断として考慮する必要がある。

インフルエンザ治療薬には主に抗ノイラミニダーゼ阻害薬がある。現在、わが国で使用可能な抗インフルエンザ薬の一覧を表 2 に示す。抗ノイラミニダーゼ阻害薬のそれぞれの剤型に、効果および副作用の明らかな差異はないが、患者の年齢、内服や吸入の可否、重症度を総合的に勘案して、薬剤選択を行う。なお、ファビピラビル（アビガン®）は、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害薬であり、他の抗インフルエンザ薬が無効または効果不十分な新型または再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本薬を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合に、患者への投与が検討される医薬品として承認されている。

表 2：抗インフルエンザ薬一覧（添付文書より）

薬剤	作用機序	剤型	対象	用法・用量	投与期間
オセルタミビル	抗ノイラミニダーゼ 阻害薬	内服	成人	1回 75mg 1日 2回内服	5日間
			体重 37.5kg 以上の 小児	1回 75mg 1日 2回内服	5日間
			体重 37.5kg 未満 の小児	1回 2mg/kg 1日 2回内服	5日間
ザナミビル		吸入	成人および小児	1回 10mg 1日 2回吸入	5日間
ラニナミビル		吸入	成人および 10歳以上の小児	1回 40mg 1日 1回吸入	1日間
			10歳未満の小児	1回 20mg 1日 1回吸入	1日間
ペラミビル	注射	成人	1回 300mg (極量 600mg) 1日 1回点滴	1日間(必要に応じ 連日投与可)	
		小児	1回 10mg/kg (極量 600mg) 1日 1回点滴	1日間(必要に応じ 連日投与可)	
ファビピラビル	RNA ポリメラーゼ 阻害薬	内服	新型 インフルエンザ	初日 1回 1600mg 1日 2回内服、 2-5日目 1回 600mg 1日 2回内服	5日間まで

#### 参考文献

- 1) 三田村敬子、菅谷憲夫. 6. インフルエンザの診断と治療 - 臨床症例のウイルス排泄からの考察 - . ウイルス. 2006;56:109-116.
- 2) 徳野治、藤原美樹、中上佳美、他. 各種インフルエンザ迅速診断キットの評価・検査感度の比較検討. 感染症誌. 2009;83:525-533.
- 3) John J. Treanor. Influenza (including avian influenza and swine influenza). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 18th edition. Elsevier Inc, USA. 2014, 2000-2024.
- 4) Ferguson Neil M, et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic. Nature 2006;442:448-52.
- 5) Cauchemez Simon, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. N Engl J Med 2009;361:2619-27.
- 6) Looker Clare, et al. Influenza A (H1N1) in Victoria, Australia: a community case series and analysis of household transmission. PLoS One 2010;5(10).
- 7) France Anne Marie, et al. Household transmission of 2009 influenza A (H1N1) virus after a school-based outbreak in New York City, April-May 2009. J Infect Dis 2010;201:984-92.

#### 4. 日常的な季節性インフルエンザのアウトブレイク予防対策

##### (1) 情報収集

- 1) 地域でのインフルエンザの流行動向を把握する。
- 2) 医療機関内での職員と入院患者のインフルエンザ様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時に備え、保健所への連絡体制を整備する。

季節性インフルエンザの流行時は、市中での患者の増加に伴って医療機関を受診するインフルエンザ患者数が増す一方で、職員にも発症者が出ることが予想される。地域でのインフルエンザの流行動向情報をもとにした、医療施設内での感染対策の強化は、アウトブレイクの予防にも有用である。例えば、外来トリアージ機能、標準予防策遵守、職員の健康チェック、見舞客の健康状態チェックなどの強化策が考えられる。

季節性インフルエンザの流行開始や流行動向は、厚生労働省からの毎週の報道発表、国立感染症研究所感染症疫学センター (IDWR) や地方自治体からの情報などによって得ることができる。さらに、地域でのリアルタイムの流行動向やアウトブレイク状況、学校・学級閉鎖などの情報共有は、より有用である。入院患者や職員の発症者の早期発見と迅速な予防対策実施のために、流行開始時より、インフルエンザ様症状 (ILI) サーベイランスを開始し、情報を ICT に集約する。

また、アウトブレイクの発生に備え、病院内での連絡体制を整備するとともに保健所への報告方法を定め、その担当者を決定しておくことが望ましい。

#### 参考文献

- 1) Prevention strategies for seasonal influenza in healthcare settings. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>. Accessed 10 November 2015.
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課：今冬のインフルエンザ総合対策の推進について。健感発 1105 第 1 号。平成 27 年 11 月 5 日。
- 3) Kawai N, et al. A prospective, internet based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine* 2003;21:4507-13.

## (2) 季節性インフルエンザワクチン

- 1) 毎年の季節性インフルエンザワクチン接種は最も重要な予防対策のひとつである。
- 2) 高いワクチン接種率は、医療施設内伝播の予防のために有用である。
- 3) ワクチン接種の禁忌事項に該当しない限り、全ての医療従事者および患者にワクチンを接種すべきである。

毎年、季節性インフルエンザワクチンを接種することは、最も有用な予防対策のひとつである。医療従事者と患者のワクチン接種率が高い場合は、医療従事者と患者間での病院内伝播のリスクが低下する。禁忌事項に該当しない限り、医療従事者、患者を含む、生後 6 ヶ月以上の全員がワクチンを接種するべきである。

インフルエンザワクチンで現在一般に用いられているのは不活化ワクチンであり、発育鶏卵の漿尿膜腔で増殖させたウイルスを精製したのち、エーテル処理による部分分解で脂質成分を除去し、ホルマリンで不活化したスプリットワクチンである「HA ワクチン」と、精製したウイルス粒子そのものをホルマリンや、β-プロピオラクトンで不活化した「全粒子ワクチン」がある。現在、わが国で使用されているのは HA ワクチンであり、全粒子ワクチンと比較し、副反応が少ないが免疫原性が劣ると考えられている。現在はわが国で生産されるすべてのインフルエンザ HA ワクチンは孵化鶏卵（発育鶏卵）を用いて製造されているが、生産効率が高く、卵アレルギーの人にも接種可能な「細胞培養法」でワクチンの量産を行う計画が立てられている。不活化ワクチンは、粘膜などの局所免疫を誘導しないと考えられているが、血清抗体価の誘導能にはすぐれている。そのため、感染予防には限界があるものの、発病や重症化を予防する効果があると考えられている。一般に流行株とワクチン株が一致した場合は、65 歳未満の健康成人における発症予防効果は 70-90%、高齢者の発症予防効果は 34-55%、高齢者の死亡回避効果は 80%とされるが、流行株とワクチン株が一致しない年もあり、注意を要する。

HA ワクチンは感染阻止効果に乏しいことから、1994 年の予防接種法の改正によって、約 30 年間続いてきた学童の集団接種が任意接種に変更となった。しかしながら、学童集団接種の廃止以降、高齢者を中心としたインフルエンザ超過死亡の増加が明らかとなり、ワクチン接種の重要