

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
総括研究報告書

一類感染症の患者発生時に備えた治療・診断・感染管理等に関する研究

研究代表者 加藤 康幸 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

研究要旨 国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態に認定された西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行に対応するため、国内を代表する特定及び第一種感染症指定医療機関において、医療従事者、行政関係者を対象としたワークショップ等を開催し、患者の診療に伴って発生する様々な状況に対する手順を確認した。また、世界保健機関による会議に出席するなど、エボラ出血熱に対する最新の抗ウイルス療法や欧米における医療に関して情報収集を行った。国内で発生したエボラ出血熱疑似症患者への対応や感染症指定医療機関における準備状況の調査も併せて行い、行政と医療機関の連携、感染症指定医療機関における人材確保、廃棄物処理等における課題を明らかにした。

研究分担者

- ・ 西條 政幸
国立感染症研究所ウイルス第一部
- ・ 下島 昌幸
国立感染症研究所ウイルス第一部第一室
- ・ 黒須 一見
東京都保健医療公社荏原病院
感染管理室
- ・ 富尾 淳
東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学
- ・ 足立 拓也
東京都保健医療公社豊島病院
感染症内科

加し、ウイルス性出血熱（VHF）に対する最新の抗ウイルス療法、欧米における医療、感染症指定医療機関における準備状況や EVD 疑似症の行政及び臨床的対応の調査などを行うこととした。

B. 研究方法

ウイルス性出血熱の治療

PubMedにおいて「favipiravir , ebola」, 「favipiravir , crimean-congo」, 「favipiravir , lassa」というキーワードで発表されている学術論文等を検索した。検索された論文等の内容を精査し、ファビピラビルのEVD, マールブルグ病, クリミア・コンゴ出血熱, ラッサ熱の治療に関する情報を含むものを選択した。選択された論文の内容を確認し、本研究に適切な論文の内容を精査した。

A. 研究目的

2014年8月に世界保健機関（WHO）により国際的懸念のある公衆衛生上の緊急事態に認定された西アフリカにおけるエボラ出血熱（EVD）の流行は、2015年に入り終息に向かっているが、依然として疑似症患者が国内で発生するリスクがある。本研究班の役割は、患者への医療を提供する特定及び第一種感染症指定医療機関をワークショップの開催などを通じて支援し、国の厚生行政に貢献することである。また、国内外の会議や学術集會に参

一類感染症の検査診断

- 1) 欧米における EVD（疑い）患者の検査体制
PubMed において ‘ ebola ’ , ‘ laboratory ’ , ‘ diagnosis ’ , ‘ point-of-care ’ , ‘ BSL3 ’ などのキーワードを用いて検索を行い、医療機関における検査体制や BSL3 あるいは BSL4 を有する研究機関との連携状況を調査した文献に注目した。
- 2) Point-of-care における EVD 検査機器の調査
WHO によりリストアップされた EVD の検査法のうち、操作手順が少なく、その性能を PCR と比

較され結果が公表されている3つの検査法

(GeneXpert, FilmArray, ReEBOV) について、文献収集しまとめた。

一類感染症の感染管理

非透過性納体袋の選定と遺体搬送手順書の整備を行い、特定および第一種感染症医療機関におけるワークショップにて検討を行う。ワークショップにおいて、各医療機関での患者対応時の人員体制について調査を実施し、最低限必要な人員の検討を行うこととした。

一類感染症の公衆衛生対応

2014-15年にEVD疑似症患者を収容した感染症指定医療機関のうち協力の得られた5施設(8症例)を調査対象とした。2016年2-3月にかけて、各施設の病院管理者、感染症診療従事者(医師、看護師等)、事務部門担当者に事前に質問票を送った後にインタビューを行った。

一類感染症に関わる医療従事者研修

全国の特定・第一種感染症指定医療機関のうち、中心的役割を担うとされる施設を選び、本研究班が訪問して、合同ワークショップを開催した。これらの施設が重症患者を単独で診療できるかどうか、可能性を探ることをねらいとした。

感染症指定医療機関における準備状況の調査

国内の感染症指定医療機関における新興感染症患者の受け入れ準備の現状把握と課題を明らかにすることを目的に、2015年9-11月に日本の特定、第一種、第二種感染症指定医療機関の院内感染対策担当者を対象に自記式調査票を用いた横断研究を行った。

(倫理面への配慮) EVD疑似症患者の調査における患者の個人情報厚労省による公表の範囲で取り扱うこととした。

C. 研究結果

ウイルス性出血熱の治療

ファビピラビルは一類感染症病原体の出血熱ウイルス全てに対してin vitroにおける増殖抑制効果を示した。これらのウイルス感染に対するファビピラビルの効果を評価した研究論文には霊長類感

染モデルを用いて評価したものはなかった。用いられた動物は遺伝子改変マウスかモルモットであった。感染早期(直後)にファビピラビルを投与することにより、発症予防、軽症化、致命率の改善が認められた。ファビピラビルの治療・発症予防効果はリバビリンのそれよりも高かった。クリミア・コンゴ出血熱ウイルスと同様にブニヤウイルス科に分類されるSFTSウイルスに対しても同様の成績が発表された。

一類感染症の検査診断

1) 欧米におけるEVD(疑い)患者の検査体制

米国: エボラ治療センター47病院をまとめた報告(Jelden et al., J Clin Microbiol, 2016)によれば、87%の病院では隔離病室内での検査等が可能であった。94%が臨床用実験室を持ち、うち半数がBSL3実験室であった。72%がBSL3実験室を持つ地方健康局と連携していた。全体として91%の病院がBSL3実験室を利用可能であった。

欧州: European Network of Infectious Diseasesより2009年に出された高度隔離病棟の推奨枠組み(Bannister et al., Lancet Infect Dis, 2009)の特に診断方法やその実施場所について、ヨーロッパ16か国の48レファレンス隔離施設が枠組みを満たしているかどうかの調査結果が2012年に報告された(Thiberville et al., BMC Research Note, 2012)。81%がBSL3実験室と連携があったが、微生物学的検査・一般検査を閉鎖系装置等で安全に行っているのはそれぞれ11%・31%であった。欧州38か国(トルコとイスラエルを含む)の254病院の状況をまとめた報告(de Jong et al., Euro Surveill, 2014)によれば、微生物学的な検査は97.9%の病院で行えるが、BSL2、BSL3が利用可能であるのはそれぞれ57.1%、24.2%であった。病院でEVDの診断が行える7.2%、その国あるいは他の国に依頼等してEVDの診断が行なえるのは72%であった。

2) Point-of-careにおけるEVD検査機器の調査 a Bio Fire社のFilmArray BioThreat-E

全血や尿からZaire ebolavirusのゲノムをPCRにより検出するセットである。消耗品は室温保存可能で、検出機器1台で検体1つを処理する。感度や特異性はPCRと比較され、良好な結果が得られている(Southern et al., J Clin Microbiol, 2015; Weller et al., J Clin Microbiol, 2016)。

b Cepheid社のGeneXpert Ebola assay

全血，あるいは口腔ぬぐい液から Zaire ebolavirus のゲノムを PCR により検出するセットで，消耗品は室温保存でも品質は落ちないとされる．検出機器には1台で16検体同時処理可能な機種もある．感度や特異性は PCR と比較され，良好な結果が得られている（Jansen van Vuren et al., J Clin Microbiol, 2016; Semper et al., PLoS Medicine, 2016）．

c Corgenix社のReEBOV Antigen Rapid Test

全血あるいは血漿から Zaire ebolavirus, Sudan ebolavirus, Bundibugyo ebolavirus の VP40 蛋白質をイムノクロマトグラフィにより検出するキットである．消耗品は冷蔵保存する．感度や特異性は PCR と比較され，ある程度良好な結果が得られている（Broadhurst et al., Lancet, 2015）．

一類感染症の感染管理

使用する納体袋の選定にあたっては，遺体搬送や埋火葬に関するガイドラインなどの各種資料を参考にしてサンプリングを行った．また，遺体搬送手順を作成し，実際に診療にかかわる職員への教育を実施した．

特定および第一種感染症医療機関で開催したワークショップにて，遺体搬送手順に関する検討を実施し，各病院の準備状況を確認した．また，患者対応にあたる職員の人員体制を調査し，必要な職種および人数と教育体制について討議した．

一類感染症の公衆衛生対応

国内で経験された EVD 疑似症患者の基本情報，感染症医療機関への入院までの時間経過，入院期間を表1に示した．特定および第一種感染症指定医療機関において組織的な対応が実施されたことが明らかになったが，受け入れおよび診療体制，スタッフの健康管理，患者とのコミュニケーション，廃棄物処理など対応上の課題も少なからず抽出された．

表1 EVD 疑似症患者の概要

症例	1'	2	3	4	5	6	7	8
都道府県	東京	東京	大阪	東京	東京	福岡	静岡	千葉
入院日時	2014/ 10/27	11/07	11/07	12/29	2015/ 01/18	05/17	07/01	07/15
曜日	月	金	金	月	日	日	水	水
経路	検疫所	保健所	検疫所	保健所	保健所	保健所	保健所	検疫所
第1報 (時刻)	16:00	13:30	17:15	4:51	12:10	23:00	7:30	21:00
病院到着 (時刻)	19:56	20:39	21:07	9:55	18:17	2:45	12:53	23:40
初回検査 結果報告 (時刻)	02:00	03:00	13:35	17:00	00:01	15:00	20:28	07:00
第1報- 病院到着 (時間)	03:56	07:09	03:52	05:04	06:07	03:45	05:23	02:40
第1報- 初回検査 結果報告 (時間)	10:00	13:30	20:20	11:59	11:51	16:00	12:58	10:00
入院日数 (疑似症 日数)	3(3)	2(2)	3(2)	2(2)	5(3)	9(9)	8(2)	4(4)
経路	検疫所	保健所	検疫所	保健所	保健所	保健所	保健所	検疫所
年齢	40歳代	60歳代	20歳代	30歳代	70歳代	40歳代	40歳代	30歳代
性別	男	男	女	男	女	男	男	男
渡航先	リベリア	リベリア	ギニア	シエラ レオネ	シエラ レオネ	ギニア	ギニア	ギニア
診断	不明	溶連菌 感染症	マラリア	副鼻腔炎	インフル エンザ	マラリア	マラリア	不明

一類感染症に関わる医療従事者研修

2015年10月～12月に長崎大学病院（11施設から21名参加），りんくう総合医療センター（27施設から60名参加），成田赤十字病院（14施設から42名参加），がん・感染症センター都立駒込病院（7施設から20名参加）において，一類感染症ワークショップを開催した（計59施設から143名参加）．昨年同様，VHFをテーマに，内容はより深く，重症患者の治療をどこまで踏み込んで行うか，職員が曝露・感染したら何をすべきか，患者が死亡したときの遺体の取り扱いを骨子として検討した．また，独立行政法人国際協力機構国際緊急援助隊感染症対策チームへの協力や世界

保健機関による「新興感染症に関する臨床的評価および対策ネットワーク(Emerging Disease Clinical Assessment and Response Network: EDCARN)」の会議に参加し、VHFの治療と感染防止に関する情報収集を行った。

感染症指定医療機関における準備状況の調査

43の第一種感染症指定医療機関から回答が得られた。ほとんどの施設で、厚労省、国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、本研究班による資料を参考にVHF疑い患者の対応に関するマニュアル、ガイドラインが整備されていたが、臨床上の課題、診断検査や症例の管理や治療、遺体の取り扱いといった実際の治療管理に関わる事項のカバーは相対的に低く、小児や妊婦、外国人などの難しい症例に関する事項をカバーしている施設は1割に満たなかった。

D. 考察

EVDに効果が期待される抗ウイルス薬には様々なものがあるが、国内で開発されたファビピラビルは、比較的多くのRNAウイルスの増殖を抑制する。患者への治療効果は現時点で限られた情報しかないが、医療従事者等の曝露後投与には、発症予防効果や軽症化、致命率の改善を示す可能性がある。また、同薬のクリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ラッサウイルス等に対する抗ウイルス活性を示す論文も公表されるようになっており、リバビリンのそれよりも遙かに高いと考えられる。EVDに限らず、他のVHF患者が発生した場合にも適応できる未承認薬投与体制の構築を図る必要がある。

今回の流行において、欧米では27例のEVD患者の治療が行われたことから、その経験に学ぶことは重要と考えられる。本研究を通じて、欧州より米国の医療機関の方がBSL3(あるいはBSL4)へのアクセスが良いと感じられた。日本の医療機関で類似の調査が行われたことはないが、医療機関からBSL3へのアクセスは悪いと想定される。医療機関のバイオセーフティについて更なる検討が必要である。

検討を行ったEVDの検査法はいずれもpoint-of-careに適性を持つが、どれか1つが日本の医療機関にあれば安心できるということにはならない。必要な検査機器を導入している機関は少

ないと考えられ、新たに購入しなくてはならない。またZaire ebolavirusのみを検出するため、他のエボラウイルスによる感染症の場合には検出できない。マラリア等の鑑別疾患にも対応するよう改良すれば非常に役立つと考えられる。

特定及び第一種感染症指定医療機関が整備されているが、診療やケアを担当する人材が少ないことが課題となっている。うち26施設(51%)には感染症専門医が0~1名しかいないため、一類感染症の患者を収容するには、感染症を専門としない医師の応援を前提とせざるを得ない(表2)。これは別途実施した感染症指定医療機関における準備状況の調査(研究協力者:豊川貴生、堀成美)でも同様な結果が得られている(資料参照)。

表2 特定・第一種感染症指定医療機関における感染症専門医の数

感染症専門医の数	特定・第一種感染症指定医療機関の数
0	15
1	11
2	7
3	5
4	2
5	6
6以上	5
計	51

出典:厚生労働省および日本感染症学会(2016年3月現在)

今年度は中心的役割を担うと目される4施設を選んで、困難な状況下での意思決定を含む、より踏み込んだ内容のワークショップを行った。4施設では、おおむね診療要員は確保され、VHF患者を単独で診療できる可能性は高いと思われた。ただし、当初から複数の患者がいる場合や、患者の血液や体液に曝露された高リスク接触者が発生した場合などには、単施設で対応するのは限界があり、一施設を越えた調整が必要と思われた。

これらの感染症指定医療機関では個人防護具の着脱のような基本手技を習熟する段階は過ぎ、より具体的な状況のシミュレーションが重要と考えられる。特にVHFでは、感染性の高い遺体を安全に取り扱う必要がある。厚労省健康局結核感染症課長・生活衛生課長通知「一類感染症により死亡した患者の御遺体の火葬の取扱いについて」(平成

27 年9月24 日健感発第1号健衛発0924 第1号) では、「感染症指定医療機関の医療関係者は、御遺体について、全体を覆い密封し、御遺体から出た体液を一定の時間内部に留めることができる非透過性納体袋に収容し、袋の外側を消毒した上で、棺に納めること」と記述されているが、具体的な製品の選定基準や納棺方法についての指針はなく、各医療機関や自治体で検討が必要な状況であった。今年度のワークショップを通じて、各指定医療機関における患者死亡時の体制整備について確認し、火葬場の選定状況、搬送方法等の課題も明確となった。

今回の一連の EVD 疑似症例はわが国において感染症法が施行されて以来最初の一類感染症の疑似症例であった。新感染症または第一種感染症病床での診療が初めての経験となったスタッフも多い状況であったが、いずれの施設においても大きな混乱なく対応が行われた。事前の対応計画の整備や訓練の実施が有効であったと考えられる。確定症例はいなかったこともあり、入院期間も短く、他部門への診療や病院の収益への影響は軽微であったと考えられる。また、厚労省結核感染症課が指定医療機関に担当官を送るなどの連携も観察された。

共通の課題として、行政機関と医療機関との連携手順への不慣れ、患者の外部とのコミュニケーション手段の確保、診療する医療従事者の健康管理、廃棄物処理指針が不明瞭、旅行者のマラリア予防の不徹底などが指摘できる。また、PCR 検査の検体の国立感染症研究所への搬送については、大きな混乱はなく実施されたが、福岡県と大阪府の事例では、検体搬送から初回 PCR 結果報告までに10 時間以上を要し、東京近郊(すべて6 時間以内)との乖離が明らかになった。検査結果判定までのさらなる時間短縮に向けて、国内に複数の検査機関を設置することについても、安全性や費用効果に関する知見をふまえつつ議論していく必要があるだろう。

E. 結論

西アフリカにおける EVD 流行に対応するため、医療従事者、行政関係者を対象としたワークショ

ップ等を開催し、特定及び第一種感染症指定医療機関の支援を行った。また、EVD に対する最新の抗ウイルス療法や欧米における医療、国内で発生した EVD 疑似症患者の対応や感染症指定医療機関における準備状況の調査も併せて行った。国際化時代における日本国民の健康危機管理のために寄与するものと期待される。

F. 健康危険情報

WHO は西アフリカの EVD 流行について、「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を、流行国での感染連鎖が遮断されたとの認識から、2016 年3月29 日に解除した。

2016 年3月に、ドイツにトーゴ(西アフリカ)から搬送された患者がラッサ熱で死亡し、その死亡した患者の葬儀担当者が二次感染によりラッサ熱を発症した。この二次感染した患者にはファビピラビルが投与され、回復した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Sato Y, Suzuki T, Nagata N, Hasegawa H, Kawai Y, Uda A, Morikawa S, Shimajima M, Watanabe H, Saijo M. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere* 1: e00061-15
- Yoshikawa T, Shimajima M, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Singh H, Suda Y, Shirabe K, Toda S, Shimazu Y, Nomachi T, Gokuden M, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Uramoto M, Osako H, Kida K, Takimoto H, Kitamoto H, Terasoma F, Honda A, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M. Phylogenetic and geographic relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea, and Japan. *J Infect Dis* 212: 889-98, 2015
- Shimajima M, Fukushi S, Tani H, Taniguchi S, Fukuma A, Saijo M.

Combination effects of ribavirin and interferons on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. Virol J 12:181, 2015

- ・ 加藤康幸 .エボラ出血熱 .日医雑誌 144:79-83, 2015
- ・ 加藤康幸 .エボラ出血熱に対する臨床的対応 .ウイルス 65:95-104,2015
- ・ 西條政幸 .重症熱性血小板減少症候群 .実験医学 33:2708-2713,2015
- ・ 足立拓也 .子どもとエボラ出血熱 .東京小児科医会報 33:88-9,2015
- ・ 足立拓也 .エボラウイルス病流行における生物医学以外の要因 .ウイルス 65:83-8,2015
- ・ 足立拓也 .エボラウイルス病の社会的影響 .臨床とウイルス 44:24-8,2016

2. 学会発表

- ・ Adachi T. Clinical care of patients with Ebola virus disease. 香港中文大学医学院第12回年次学術総会, Hong Kong (2015.6)
- ・ Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Uda A, Morikawa S, Komeno T, Furuta Y, Shimajima M, Saijo M. Efficacy of favipiravir (T-705) against severe fever with thrombocytopenia virus infection. The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Fukuoka (2015.11)
- ・ Lim CK, Ejiri H, Isawa H, Kuwata R, Kobayashi D, Yamaguchi Y, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Kakiuchi S, Horiya M, Kotaki A, Takasaki T, Maeda K, Hayashi T, Sasaki T, Kobayashi M, Saijo M, Sawabe K. Characterization of Muko virus, a new distinct member of the species Great Island virus, isolated from ixodid ticks in Japan. The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Fukuoka (2015.11)
- ・ 加藤康幸 .西アフリカでのエボラ出血熱アウトブレイク .第 89 回日本感染症学会学術講演会, 京都, 2015 年 (4 月)
- ・ 足立拓也 .エボラ出血熱から生還した患者と

の面接 第 89 回日本感染症学会学術講演会, 京都, 2015 年 (4 月)

- ・ 足立拓也 .シエラレオネにおけるエボラ出血熱対策 .第 56 回日本臨床ウイルス学会, 岡山, 2015 年 (6 月)
- ・ 加藤康幸 .海外渡航者と稀少ウイルス性疾患 .第 19 回日本渡航医学会学会大会, 東京, 2015 年 (7 月)
- ・ 足立拓也 .エボラ出血熱 (エボラウイルス病): 西アフリカにおける流行と対策 .第 60 回日本集中治療医学会近畿地方会, 大阪, 2015 年 (7 月)
- ・ 加藤康幸 .エボラ出血熱に対する国内医療機関体制 .第 15 回日本バイオセーフティ学会学術集会, 東京, 2015 年 (9 月)
- ・ 加藤康幸 .病院・検査室バイオセーフティ感染症指定医療機関の立場から .第 15 回日本バイオセーフティ学会学術集会, 東京, 2015 年 (9 月)
- ・ 足立拓也 .エボラ出血熱: 流行国の医療状況 .第 15 回日本バイオセーフティ学会学術集会, 東京, 2015 年 (9 月)
- ・ 足立拓也 .西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行と対策 .第 20 回日本神経感染症学会学術大会, 長野, 2015 年 (10 月)
- ・ 冨尾淳, 堀成美, 佐藤元 .エボラウイルス病に関する一般市民の知識・リスク認知と医療機関への受診意思 .第 74 回日本公衆衛生学会総会, 長崎, 2015 年 (11 月)
- ・ 加藤康幸 .欧米の医療機関におけるエボラ出血熱患者への対応 .第 31 回日本環境感染症学会学術集会, 京都, 2016 年 (2 月)
- ・ 黒須一見 .第一種感染症指定医療機関・市中病院における体制整備 .第 31 回日本環境感染症学会学術集会, 京都, 2016 年 (2 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
なし

