

厚生労働行政推進調査事業費補助金(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

一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究

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

研究要旨 西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行時に患者を実際に診療した欧米からの文献や現地視察を通じて、一類感染症等の臨床的対応に関連する情報を収集した。特に連邦政府の支援下で医療機関における対策を大幅に強化した米国の進展は参考になることが多いと考えられた。抗ウイルス薬・ワクチン、感染管理、集中治療の各分野において、次年度以降、診療の手引き等に整理すべき課題を抽出することができた。第一種感染症指定医療機関の医療従事者や行政関係者を対象とした研修会を開催したほか、指定医療機関が相互評価を行う際に使用できる先行研究班によるチェックリストを改訂した。また、わが国における海外渡航者に対する推奨予防接種についてもまとめた。

研究分担者

- ・ 西條 政幸
国立感染症研究所 ウイルス第一部
- ・ 賀来 満夫
東北大学大学院医学系研究科 総合感染症学分野 / 感染制御・検査診断学分野
- ・ 倭 正也
りんくう総合医療センター
感染症センター
- ・ 豊川 貴生
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 感染症内科

A. 研究目的

本研究班の役割は患者に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。2013-16年の西アフリカにおけるエボラ出血熱(EVD)の流行は、欧米においても27名の患者が治療され、知見が蓄積されてきている。患者の発生がなかったわが国においてもこれらの

知見を学び、課題を明らかにしておく必要性がある。また、2014-15年に届出のあったEVD疑似症患者のうち3例がマラリアと診断されたように、海外で常時発生している感染症の予防も重要である。わが国において海外渡航者に対して推奨すべき予防接種を整理しておくことが望ましい。

B. 研究方法

抗ウイルス薬・ワクチン

PubMed において「favipiravir , ebola」, 「favipiravir ,marburg」, 「favipiravir ,crimean」, 「favipiravir , lassa」というキーワードで学術論文等を検索し、臨床試験を含む5報を選択した。この内容を精査し、VHFに対するファビピラビルの治療効果や副作用等について調べた。

感染管理

米国 National Ebola Training and Education Center (NETEC) について情報収集した。米国に

において EVD 患者の治療を担当する医療機関のうち 2 施設 (ネブラスカ大学医療センター, シーダーズ・サイナイ医療センター) 選択し, 感染管理等に関する質問票を事前に送付した上で視察した。

集中治療

PubMed において学術論文等を検索し, 腎代替療法(RRT)が行われた EVD 症例の集中治療における RRT 施行手順について精査した。また, 同様に MERS 患者における体外式膜型人工肺 (ECMO) 施行例も調査した。

感染症指定医療機関の評価

疑い患者の受け入れから確定診断後 72 時間, 患者に医療を提供できることを目標に, 先行研究班による「第一種感染症指定医療機関における一類感染症対策チェックリスト (第 1 版)」を批判的に検討した。研究分担者が第 2 版・案を作成し, 研究協力者が査読した。また, 新規に指定された第一種感染症指定医療機関を訪問し, 第 2 版・案の試用と評価を求めた。

海外渡航者に対する推奨予防接種の検討

英国 National Travel Health Network and Centre (NaTHNaC), 及び米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) のウェブサイトを参照し, 予防接種の推奨度を点数化して集計した。これらを基礎にわが国における推奨度を検討した。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし

C. 研究結果

抗ウイルス薬・ワクチン

ギニアで実施されたファビピラビルの EVD 患者に対する臨床試験 (JIKI study: 初日 6000mg, 翌日から 2400mg を 9 日間投与) において, 投与開始から Day-2 および Day-4 の血中濃度は予想よりも低かった。また, 30 歳代イタリア人男性 EVD 患者にファビピラビルが投与された後, QT 延長症候群が出現した。

ラッサ熱の 2 症例に初めてファビピラビル (ただし, リバビリンとの併用) が投与され, 回復した。クリミア・コンゴ出血熱やマールブルグ病の患者にファビピラビルが投与されたという報告はない。

感染管理

視察した米国の医療機関では, 電動ファン付き呼吸用保護具 (PAPR) が個人防護具 (PPE) として多用されていた。患者搬送に必ずしもアイソレーターは使用されず, 患者の状態によって判断される。環境表面は次亜塩素酸ナトリウムで拭きとり, 紫外線照射が行われるように計画されていた。感染性廃棄物は, 看護師がオートクレーブ後に清掃業者に引き渡されることになっていた。

検査体制では, 感染症病棟内の検査室, 中央検査室, 地方衛生研究所が連携し, 役割分担していた。病室に搬入した検査機器は患者退室まで原則出さず, 退室後に清拭消毒を行い廃棄はしない。病室に入る可能性のある検査技師も, 定期的な訓練に参加していた。

集中治療

RRT を実施する際には機器の使用に訓練された医師, 看護師あるいは臨床工学技士などによる管理を受けるべきである。透析カテーテルを右内頸静脈に超音波ガイド下にて挿入することが推奨

されていた。欧米では局所クエン酸凝固療法が施行されている。廃液にウイルスが含まれるリスクは小さいが、フィルターからのリークの可能性も考慮して、感染リスクの伴うものとして処理されることが望ましい。米国エモリー大学、フランクフルト大学、イタリア NGO (EMERGENCY) から、血液・透析液流量、フィルター、凝固療法などの諸条件が報告されていた。

サウジアラビアにおける MERS による呼吸不全患者の解析では ECMO の使用を支持する結果が示されているほか、2015 年の韓国における MERS アウトブレイクでは、全 186 症例(致死率 20.4%)に対して ECMO が 13 例 (7.0%) に実施され、死亡 3 例と報告されている。

感染症指定医療機関の評価

行政との連携、定期訓練、専門家による評価、スタッフの労務および健康管理、救急部門、個人防護具の管理、廃棄物処理、死後のケアを中心に、先行研究班によるチェックリストを改訂した。

海外渡航者に対する推奨予防接種の検討

国内未承認薬も含めて推奨される予防接種およびマラリア予防薬について表にまとめた。

D. 考察

EVD に関する臨床的な情報は近年増加しており、特に実際に症例を経験した欧米からのそれはわが国においても参考になることが多い。その後発生したラッサ熱などにも知見が活用されていることがわかる。抗ウイルス薬、感染管理、集中治療においても当初予定した情報を収集することができた。

今回の EVD 流行を契機に新たに指定医療機関制度を導入した米国の事情は興味深い 5 年間の国

家的プロジェクトとして設置された NETEC を通じて、医療従事者の研修、指定医療機関の評価などが行われている。治療を担当する高度な医療機関においても施設の構造は様々であり、シーダーズ・サイナイ医療センターのように専用病棟を持たない施設もある。ただし、病室内設備や PPE、動線などの考え方には共通点が多く、NETEC などによる指導の下、各施設の実状に合わせた対策はわが国にも参考になると考えられた。

このような国レベルでの支援体制が十分とはいえないわが国では、欧州で行われているような指定医療機関による相互評価が有効な対策になりうると考えられる。そのような相互評価のツールとして、先行研究班によってチェックリストが作成された。今回のチェックリストの改訂では、実際に EVD 患者の診療を行った米国の医療機関を対象に実施された研究に基づいた推奨を取り込み、また複数の院内感染対策担当者の試用を通じたフィードバックを反映させ、より実用的になったと考えられる。しかし、いくつかの課題は残されている。少なくとも 72 時間、安全かつ最善の医療を一類感染症等の患者に提供することを目標に設定したが、これが妥当な時間かどうかは医療機関だけでは判断できない。特定感染症指定医療機関において集中治療に対応できるよう施設の改修が行われているが、患者の広域搬送手段が確保されるまでは地方の第一種感染症指定医療機関で 1 ヶ月以上患者を診療することも想定しておく必要がある。

患者に対する集中治療は症例が少ないものの知見は増えてきた。高度に隔離された空間でフル PPE を装着して RRT や ECMO を施行するには注意深い感染対策が必要とされる。このような高度な医療を提供できる施設は集約化されており、わが国においても対応できる施設の選定や診療体

制作りが今後必要になると思われる。

治療や医療従事者の曝露後発症防止において、抗ウイルス薬やワクチンも有効な手段になると考えられる。特にファビピラビルは新型インフルエンザ発生時にわが国で製造販売される可能性がある抗ウイルス薬である。比較的多くの RNA ウイルスの増殖を抑制するため、ウイルス性出血熱に対する治療の効果を調べる研究が徐々に開始されている。実際に EVD やラッサ熱の患者にも使用されており、国際的にもファビピラビルによる治療がひとつの選択肢となりつつある。ウイルス性出血熱行政の手引きによれば、一類感染症の治療に関する専門家会議を通じて患者に投与する可能性があり、抗ウイルス薬やワクチン開発の状況について、継続したモニターが必要と考えられた。

東京と大阪において、指定医療機関と行政関係者を対象として、マダガスカルで流行したペストや研究分担者による新しい知見の紹介を含めた研修会を開催した。EVD と MERS の症例定義が変更されたことを受けて、ケーススタディで取り上げた。行政と指定医療機関の間で定期的な話し合いを持ち、患者発生時に円滑に対応できるよう期待するものである。

E. 結論

西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行時に患者を実際に診療した欧米からの文献や現地視察を通じて、一類感染症等の臨床的対応に関連する情報を収集した。特に連邦政府の支援下で医療機関における対策を大幅に強化した米国の進展は参考になることが多いと考えられた。抗ウイルス薬・ワクチン、感染管理、集中治療の各分野において、次年度以降、診療の手引き等に整理すべき課題を抽出することができた。第一種感染症指定医療機関の医療従事者や行政関係者を対象とした研

修会を開催したほか、指定医療機関が相互評価を行う際に使用できる先行研究班によるチェックリストを改訂した。また、わが国における海外渡航者に対する推奨予防接種についてもまとめた。国際化時代における健康危機管理に寄与するものと期待される。

F. 健康危険情報

ラッサ熱回復後（発症 46 日目）においても、2 名の患者ともに精液中にラッサウイルス遺伝子が検出されたという事実が報告された（Clin Infect Dis 65, 855-859, 2017）。1 名の患者の発症 22 日目の精液がウイルス分離陽性を呈した。これまで性行為を介してラッサウイルスに感染した事例の報告はないが、性行為感染例が報告されている EVD やマールブルグ病のように、発症からの時期によっては、ラッサ熱も性行為感染がおこる可能性を示唆する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 加藤康幸 . ウイルス性出血熱 . 日本医師会雑誌 146:237-240, 2017
- ・ 加藤康幸 . ペスト . 感染症® 47:33-43, 2017
- ・ 加藤康幸 . 黄熱 . 化学療法の領域 33: 1626-1634, 2017
- ・ 西條政幸 . ウイルス性出血熱に対する特異的治療法開発研究 . 最新医学 72:1187-1192, 2017

2. 学会発表

- ・ Saijo M, Azuma T, Tani H, Yamanaka A, Himeji D, Kawamura M, Suemori K, Haku T, Ohge H, Taniguchi T, Imataki O, Kadowaki N, Shimojima M, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Kohno S, Furuta Y, Yasukawa M. Efficacy of favipiravir in the treatment of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in animal model and the clinical study on the favipiravir treatment for patients with SFTS. 2nd International Conference on Crimean-Congo Hemorrhagic fever, Thessaloniki, Greece (2017.9)
- ・ Saijo M. Clinical, epidemiological, and virological aspects of SFTS in Japan: what we have learned and what we should do? ISAAR & ICIC, Busan, South Korea (2017.9)
- ・ Kato Y. Japanese hospital preparedness for highly infectious diseases. Advanced Progress of Infection Control and Technical

Specifications on Key Hospital Departments. Hangzhou, China (2017.9)

- ・ 加藤康幸, 足立拓也 . 黄熱 : アンゴラにおける再興と国際的な対策 . 第 91 回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2017 年 (4 月)
- ・ 倭正也 . エボラ出血熱と透析治療 . 第 62 回日本透析医学会学術集会, 横浜, 2017 年 (6 月)
- ・ 倭正也, 救急領域における感染対策 - 輸入感染症を中心に -. 第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会/第 60 回日本感染症学会中日本地方会学術集会/第 65 回日本化学療法学会西日本支部総会, 長崎, 2017 年 (10 月)
- ・ 加藤康幸 . 新興感染症対策としての院内検査室の役割 . 第 29 回日本臨床微生物学会学術集会, 岐阜, 2018 年 (2 月)
- ・ 倭正也, 山内真澄, 深川敬子 . 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療における環境感染対策について . 第 33 回日本環境感染学会学術集会, 東京, 2018 年 (2 月)
- ・ 飯塚明寿, 山内真澄, 深川敬子, 倭正也 . 一類感染症病室 X 線撮影における FPD 遠隔操作システムの構築 . 第 33 回日本環境感染学会学術集会, 東京, 2018 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