

# 病原微生物検出情報

## Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

### 月報

## Vol.36 No. 6 (No.424)

### 2015年6月発行

国立感染症研究所  
厚生労働省健康局  
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

感染症法に基づく届出疾患(2015年5月21日一部改正施行) 3, エボラウイルス・エボラウイルス病 4, 西アフリカのエボラウイルス病:疫学的所見 4, リベリアの臨床現場の状況 6, シエラレオネ派遣体験 7, 分子疫学的解析 8, エボラワクチン・治療薬開発状況 9, 国際社会の対応: 流行阻止のコンセプト 11, 輸入例発生時の各国の対応と課題 12, エボラ出血熱への国内対応の概要 14, 国内医療機関の対応 16, 感染研の検査対応 17, 感染研の疫学対応 19, 平成27年度インフルエンザHAワクチン製造株決定(通知) 20, 南米から帰国後チクングニア熱と診断された3例 20, 漬物石による外傷後膿汁から破傷菌が分離された破傷風の1例 21, 病原体サーベイランス等に関する調査: 地衛研における検査実施体制 22, 犬-ヒト-ヒト感染伝播の可能性が考えられた肺ペストアウトブレイク: 米国 24

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所。

## 〈特集〉 西アフリカにおけるエボラ出血熱 2015年5月現在

エボラ出血熱 (Ebola hemorrhagic fever: EHF) はエボラウイルスによる重篤な急性熱性疾患であり、ラッサ熱, マールブルグ病, クリミア・コンゴ出血熱等とともに、ウイルス性出血熱 (viral hemorrhagic fever: VHF) の一つである。本疾患は必ずしも出血症状を伴うわけではないことなどから、近年ではエボラウイルス病 (Ebola virus disease: EVD) と呼称されることが多い。

エボラウイルスは、マイナス1本鎖RNAをウイルス遺伝子として持ち、フィロウイルス科エボラウイルス属に分類され、現在5つの亜種(ザイール, スーダン, ブンディブギョ, タイフォレスト, レストン)の存在が知られる(本号4&8ページ)。西アフリカでのEHF流行の原因はザイールエボラウイルスによるもので、ザイール株による感染の致命率が最も高いとされる。

EHFは、1976年にスーダンとコンゴ民主共和国(旧ザイール)で初めてその存在が確認された(IASR 32: 190-191, 2011)。エボラウイルスの自然宿主は野生動物、特にコウモリと推定されている。流行における最

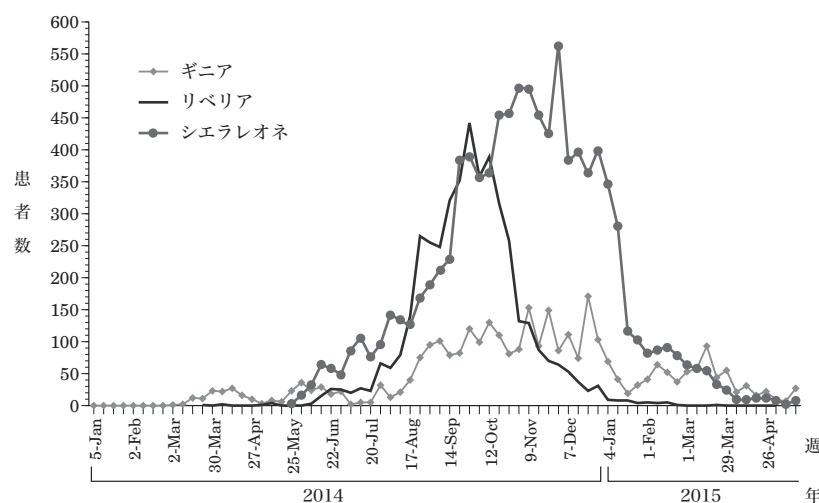
初の患者(初発例)は感染野生動物の体液と接触することで感染し、EHF流行においては患者の血液や体液を介したヒト-ヒト間の感染が起こる。症状の出ない潜伏期間中(2~21日間)の感染者からは感染しないとされている。EHFの一般的な症状は、突然の発熱, 強い脱力感, 筋肉痛, 頭痛, 喉の痛みなどに続く、嘔吐, 下痢, 発疹, 肝機能および腎機能の異常, 出血傾向である。現在のところ、治療は補液等の対症療法のみである(本号6, 9&16ページ)。

### アフリカにおけるEHF発生動向

1976年にEHFが報告されて以来、ウガンダやコンゴ民主共和国等、中央アフリカ諸国を中心に約30事例のアウトブレイクが報告されている。1976~2013年までに報告された事例の症例数および死亡例数の中央値(範囲)は、それぞれ44例(1~425)および29例(1~280)であった。各事例の流行期間は、数週間~4カ月程であった(本号4ページ)。

2014年3月に西アフリカのギニアでのEHFの集団発生事例が世界保健機関(WHO)に報告されて以降、

図. ギニア、リベリア、シエラレオネのエボラ出血熱 (EVD) 確定患者週別報告数\*



\* WHO Ebola Situation Report - 20 May 2015より(<http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-reports>)  
ギニア (Patient database), リベリア (Situation report, as of 6 May 2015),  
シエラレオネ (Patient database up to 1 May 2015, Situation report from 8 March 2015)

(2ページにつづく)

(特集つづき)

国境を接するシエラレオネ、リベリアに感染が拡大し、過去最大のEHF流行となった(本号4ページ)。この流行の発端は、2013年12月に発症したギニアの2歳児とされている。2015年5月20日現在、WHOへの報告患者(疑い・可能性例を含む)は計26,969例(うち死亡11,135例)であり、ギニア3,635例(同2,407例)、リベリア10,666例(同4,806例)、シエラレオネ12,632例(同3,907例)が報告されている。西アフリカ3カ国(ギニア、リベリア、シエラレオネ)における新規患者発生数は、2014年後半にピークに達し、2015年に入って減少してきた(前ページ図)。2015年5月20日現在、ギニア、シエラレオネでの新規患者の報告数は、ピーク時の週100例に比べ、週10例程度に減少してきている。リベリアでは2015年5月9日にEHF流行の終息宣言がなされた(本号4ページ)。

#### 推定感染経路

西アフリカ3カ国でのEHF流行も過去のEHF事例と同様に、ヒトの感染初発例の感染源は野生動物とされている。その後、患者の血液や体液との直接的な接触に加え、伝統的な葬儀・埋葬における遺体や、遺体を清めた水との濃厚な接触により、一度に複数の人が感染し、これが繰り返された(本号4, 7 & 8ページ)。また、西アフリカ3カ国では、EHF患者の治療・看護にあたった医療従事者において、接触感染予防対策が適切に実施できなかったことから、医療施設自体が感染の場となった(本号6 & 7ページ)。

なお、西アフリカ3カ国からの輸入例またはそれらによる感染患者が計7カ国〔ナイジェリア、セネガル、マリ、米国、スペイン、英国、イタリア(2015年5月14日現在)〕から報告されている。しかし、いずれも疑い患者の隔離、確定例接触者の隔離などによって輸入国での流行は限定的であった(本号12ページ)。

#### 性別と年齢

2015年5月20日現在、西アフリカ3カ国いずれの国においても、患者数は15~44歳の年齢群が最も多い。各国の年齢群別人口10万人当たりの患者数は、ギニア(0~14歳11, 15~44歳39, 45歳以上53)、リベリア(同33, 120, 132)、シエラレオネ(同79, 211, 279)である。男女差はない(本号4ページ)。

#### 予防と対策

感染経路は直接接触感染が主体であるので、対策には適切な感染予防法の実践が重要である。感染死亡者の死体との接触を控えること、適切な患者の隔離と対症療法、確定患者の接触者調査と必要に応じた隔離により、感染連鎖を絶つことができる(本号11ページ)。なお、ワクチンや治療薬は開発中で、現時点で承認されたものはない(本号9ページ)。

国際社会は、西アフリカ3カ国と調整し、感染の連鎖を絶つために連携し、組織的な対策を行った。WHOは2014年8月に、「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態(Public Health Emergency of International Concern)」を宣言し、保健医療対策を主導し、日本を含む各国は専門家を西アフリカ3カ国に派遣し、人的貢献を行った(本号6, 7, 16 & 19ページ)。国連は同9月に、国連エボラ緊急対応ミッション(UN Mission for Ebola Emergency Response: UNMEER)を揚げ、国連関連の専門または補助機関および外部支援組織等との調整・連携を行い、一体化した対応を行った(本号11ページ)。

#### 日本における実験室診断体制

感染症法に基づく感染症発生動向調査では、EHFは、全数把握の一類感染症として診断後直ちに届け出ることが医師に義務付けられている(届出基準は<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-01-01.html>参照)(本号3 & 14ページ)。

発熱等の臨床症状、海外渡航歴、EHF患者との接触歴等から、医師によってEHFの疑似症患者であると判断された場合、患者は隔離のため特定または第一種感染症指定医療機関に移送される(本号14 & 16ページ)。移送後に採取された血液検体は、直ちに国立感染症研究所(感染研)に送付され、感染研においてエボラウイルスの有無を判定するための遺伝子検査が行われる。感染研ではエボラウイルスのL遺伝子をターゲットにしたリアルタイムPCRとPCR従来法およびNP遺伝子をターゲットにしたPCR従来法と、複数のPCR検査を同時に行っている(本号17ページ)。

2015(平成27)年5月現在、厚生労働省健康局結核感染症課長通知(健感発0511第2号)により、ギニアまたはシエラレオネに過去21日以内の滞在歴が確認され、38°C以上の発熱症状を呈する者、または21日以内にVHF患者の体液等との接触歴があり、かつ、体熱感を訴える者は、VHFの疑似症患者として取り扱われることとなっている。2014(平成26)年10月27日~2015(平成27)年5月19日まで、EHFの疑似症となった7例の患者はすべてエボラウイルス遺伝子検査陰性であった(本号16 & 17ページ)。

#### 今後の対策

西アフリカ3カ国におけるEHF患者の新規患者発生数は、2015年に入ってから減少しているが、上記3カ国と国際社会は、流行が確実に終息するまで、流行状況を慎重に監視していかなければならない。また、国内外のEHFを含むVHF患者発生に備え、診断・検査の体制を整備しておく必要がある(本号17ページ)。

## &lt;特集関連資料&gt;

## 感染症法に基づく届出疾患(2015年5月21日一部改正施行)

(「感染症法」および「感染症発生動向調査実施要綱」による)

## 1. 全数把握の対象

<b>一類感染症(診断後直ちに届出)</b> エボラ出血熱*、クリミア・コンゴ出血熱*、痘そう*、南米出血熱*、ペスト*、マールブルグ病*、ラッサ熱*
<b>二類感染症(診断後直ちに届出)</b> 急性灰白髄炎*、結核*、ジフテリア*、重症急性呼吸器症候群(病原体がベータコロナウイルス属SARSコロナウイルスであるものに限る)*、中東呼吸器症候群(病原体がベータコロナウイルス属MERSコロナウイルスであるものに限る)*、鳥インフルエンザ(病原体がインフルエンザウイルスA属インフルエンザウイルスであってその血清型がH5N1又はH7N9であるものに限る。以下「特定鳥インフルエンザ」という。)*
<b>三類感染症(診断後直ちに届出)</b> コレラ*、細菌性赤痢*、腸管出血性大腸菌感染症*、腸チフス*、パラチフス*
<b>四類感染症(診断後直ちに届出)</b> E型肝炎*、ウエストナイル熱(ウエストナイル脳炎を含む)*、A型肝炎*、エキノコックス症*、黄熱*、オウム病*、オムスク出血熱*、回帰熱*、キャサナル森林病*、Q熱*、狂犬病*、コクシジオイデス症*、サル痘*、重症熱性血小板減少症候群(病原体がフレボウイルス属SFTSウイルスであるものに限る)*、腎症候性出血熱*、西部ウマ脳炎*、ダニ媒介脳炎*、炭疽*、チクングニア熱*、つつが虫病*、デング熱*、東部ウマ脳炎*、鳥インフルエンザ(特定鳥インフルエンザを除く)*、ニバウイルス感染症*、日本紅斑熱*、日本脳炎*、ハンタウイルス肺症候群*、Bウイルス病*、鼻疽*、ブルセラ症*、ペネズエラウマ脳炎*、ヘンドラウイルス感染症*、発しんチフス*、ボツリヌス症*、マラリア、野兎病*、ライム病*、リッサウイルス感染症*、リフトバレー熱*、類鼻疽*、レジオネラ症*、レプトスピラ症*、ロッキー山紅斑熱*
<b>五類感染症(全数)(診断から7日以内に届出)(侵襲性髄膜炎菌感染症、麻しんは直ちに届出)†</b> アメーバ赤痢*、ウイルス性肝炎(E型肝炎及びA型肝炎を除く)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症*、急性脳炎(ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ペネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く)*、クリプトスポリジウム症、クロイツフェルト・ヤコブ病*、劇症型溶血性レンサ球菌感染症*、後天性免疫不全症候群*、ジアルジア症、侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性髄膜炎菌感染症*†、侵襲性肺炎球菌感染症、水痘(患者が入院を要すると認められるものに限る)、先天性風しん症候群*、梅毒、播種性クリプトコックス症*、破傷風*、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症*、バンコマイシン耐性腸球菌感染症*、風しん*(※)、麻しん*†、薬剤耐性アシネトバクター感染症* (※)ただし風しんについては、風しんに対するより迅速な行政対応に資するため、風しんを診断(臨床診断を含む)した医師は、可能な限り24時間以内を目処に最寄りの保健所への届出を行っていただくことが求められている。
<b>新型インフルエンザ等感染症(診断後直ちに届出)</b> 新型インフルエンザ*、再興型インフルエンザ*

## 2. 定点把握の対象

<b>五類感染症(定点)</b> <b>インフルエンザ定点(週単位で報告):</b> インフルエンザ(鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザ等感染症を除く)*
<b>小児科定点(週単位で報告):</b> RSウイルス感染症、咽頭結膜熱*、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎*、感染性胃腸炎*、水痘、手足口病*、伝染性紅斑、突発性発しん、百日咳*、ヘルパンギーナ*、流行性耳下腺炎*
<b>眼科定点(週単位で報告):</b> 急性出血性結膜炎*、流行性角結膜炎*
<b>性感染症定点(月単位で報告):</b> 性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症
<b>基幹定点(週単位で報告):</b> 感染性胃腸炎(病原体がロタウイルスであるものに限る)*、クラミジア肺炎(オウム病を除く)、細菌性髄膜炎(インフルエンザ菌、髄膜炎菌、肺炎球菌を原因として同定された場合を除く)*、マイコプラズマ肺炎、無菌性髄膜炎*
<b>基幹定点(月単位で報告):</b> ペニシリン耐性肺炎球菌感染症、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症
<b>法第14条第1項に規定する厚生労働省令で定める疑似症</b> <b>疑似症定点(診断後直ちに報告、オンライン報告可):</b> 摂氏38度以上の発熱及び呼吸器症状(明らかな外傷又は器質的疾患に起因するものを除く)、発熱及び発しん又は水疱(ただし、当該疑似症が二類感染症、三類感染症、四類感染症又は五類感染症の患者の症状であることが明らかな場合を除く)

## 3. オンラインシステムによる積極的疫学調査結果の報告の対象

<b>二類感染症</b> 鳥インフルエンザ(特定鳥インフルエンザに限る)
---

\*は病原体サーベイランスの対象となる疾病



## <特集関連情報>

### エボラウイルス, エボラウイルス病とは

2013年の12月にギニアで始まったとされるエボラウイルス病の流行は、その後のウイルス解析によりザイールエボラウイルスによることが確認された。エボラウイルスはこれまで1976年に初めてその存在が確認されて以来、中央アフリカでのみ流行してきたウイルスである。本特集にあたり、ウイルス学的側面からこれまで明らかになっていることを概説する。

エボラウイルスは、マイナス1本鎖RNAをウイルス遺伝子として持ち、フィロウイルス科エボラウイルス属に分類される。フィロウイルス科には他にマルブルグウイルス属があり、マルブルグウイルスの1種だけが知られているが、エボラウイルス属の場合、これまで5種類の存在が知られている。ザイールエボラウイルス (*Zaire ebolavirus*), スーダンエボラウイルス (*Sudan ebolavirus*), ブンディブギョエボラウイルス (*Bundibugyo ebolavirus*) によるエボラウイルス病はアフリカ中央部で流行してきたが、主にザイールエボラウイルスとスーダンエボラウイルスが流行の原因ウイルスとなっている。ブンディブギョエボラウイルスは2007年にウガンダでの流行時に初めて新規エボラウイルスとして確認された。ザイール, スーダン, ブンディブギョエボラウイルスによる流行では、致死率がそれぞれ80~90%, 約50%, 約30%である。さらにフィリピンで飼育されていたサルの間で致死感染症が発生し、その時に分離されたレストンエボラウイルス (*Reston ebolavirus*) は、ヒト以外の霊長類に病原性を示すが、ヒトには病原性を示さないと考えられている。またタイフォレストエボラウイルス (*Tai forest ebolavirus*) が、西アフリカに位置するコートジボワールでその存在が確認されていたエボラウイルスである。1994年にコートジボワールのタイフォレスト国立公園で死亡していたチンパンジーの解体を担当した獣医師が感染・発症したが、回復した。西アフリカにエボラウイルスが存在することは知られていたが、ヒトからヒトへの感染連鎖による流行が発生することは予想されていなかった。

エボラウイルスは、ヒトに対する非常に強い病原性のため、エボラウイルス病の流行は深刻な問題と考えられてきたが、現時点では臨床的に使用できるエボラウイルス病に対する有効な治療法やワクチンがない。患者の血液等の体液を介して、粘膜や傷口から体内に侵入したウイルスは、初めに単球/マクロファージおよび樹状細胞等で増殖する。その後全身の血管内皮細胞や臓器の実質細胞に感染が広がり、そこでもウイルスが増殖することで細胞の機能障害、ひいては全身の各臓器の機能的障害を引き起こす。血液系の異常として、血液凝固系の異常が出現する。播種性血管内凝固症候

群 (DIC) がしばしば観察され、血管内皮細胞の障害と相まってより出血傾向が強まると考えられる。しかしながら、今回の西アフリカにおける流行時の観察によれば、一部の患者でしか出血症状が認められないということもあり、高い病原性の原因には出血凝固系の異常を含む多臓器不全が関与していると考えられる。エボラウイルスが感染したマクロファージからは様々なサイトカイン等が大量に放出される。感染により血液凝固系の異常な活性化が認められ、過剰に産生された tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6などの炎症性サイトカインと相乗効果を生み、血液凝固系の破綻、血漿漏出や多臓器不全が起こる可能性が考えられている。

病原性は様々な因子により規定される。ウイルスが細胞に侵入するためには、その細胞にエボラウイルスに結合する受容体が発現していなければならない。また、侵入後にウイルスが感染した宿主細胞で増殖するには、免疫から逃れる必要がある。ウイルスは、感染初期にはインターフェロンに代表される自然免疫から逃れる機構を一般的に有しているが、エボラウイルスも培養細胞を用いた実験からいくつかの免疫回避機構を有することが知られている。これらのこともエボラウイルスの高い病原性の原因のひとつと考えられる。エボラウイルスの高い病原性には、様々な因子が複雑に関与していることが推察される。レストンエボラウイルスはヒトに対して病原性を示さない可能性が示唆されているが、その理由も、レストンエボラウイルスがヒト細胞に感染しにくくなる、なんらかの原因があると考えられる。現時点では、病原性におけるレストンエボラウイルスと他の4種のエボラウイルスとの相違は明らかではない。

エボラウイルスを含むフィロウイルス科ウイルスの生態・自然界における存在様式についても不明な点が多く、自然宿主からヒトへの感染がどのような経緯で起こるかは多くの場合よく分かっていない。今後の感染対策のためにも、これら不明な点について明らかにしていく必要があると考えられる。

国立感染症研究所ウイルス第一部  
黒須 剛 西條政幸

## <特集関連情報>

### 西アフリカのエボラウイルス病：疫学的所見

西アフリカの国境を接する3カ国であるギニア、リベリア、シエラレオネではエボラウイルス病 (EVD) の流行が2014年3月以来1年以上継続している<sup>1)</sup> (このうちリベリアでは2015年5月9日に終息宣言がなされた<sup>2)</sup>)。

この流行の発端は、2013年12月2日に発熱、黒色便、嘔吐で発症し、その4日後に死亡したギニアの

Gueckedou District の2歳の男児であり<sup>3)</sup>、感染源はコウモリ等の野生動物と推定されている<sup>4)</sup>。翌2014年(以後、特に表記がない場合は2014年を指す)1月には、男児の家族や、その看護に当たった医療従事者、葬儀・埋葬に参加した者も、同様な症状と経過で死亡した。当時の調査では、報告された症状が下痢、嘔吐、重度の脱水であること、顕微鏡検査から細菌が検出されたこと、また現地の風土病であることから、病原体としてコレラが疑われていたが、確定診断には至っていない<sup>5)</sup>。その後、首都コナクリや近接する地域へ1カ月の間に感染が徐々に広がっていった。3月22日、フランス・パスツール研究所が、病原体をエボラウイルス・ザイル種と確定し、同日、ギニア政府は、急速に拡大しているEVDの発生を世界保健機関(WHO)に正式に報告した。さらに国境を接するリベリアとシエラレオネからも、それぞれ3月、5月に確定例が報告され、現在に至っている<sup>5)</sup>。

1976年以降、EVDの流行がたびたび発生し、その診断や対応の経験を積んできた中央アフリカの国々と異なり、EVDを初めて経験するギニアにおいては、今回の流行の初期にEVDを疑い、感染制御の対策を考えることは容易ではなかったと思われる。

2015年5月3日現在、WHOへ報告されている症例は計26,628例(疑い・可能性例を含む)うち死亡11,020例であり、このうち症例数の多い西アフリカ3カ国における疑い例を含む症例と、そのうちの死亡例(カッコ内に報告数と致命率)の報告は、ギニア3,589例(2,386例, 66%)、リベリア10,564例(4,716例, 45%)、シエラレオネ12,440例(3,903例, 31%)である<sup>1)</sup>。

年齢群別の報告数と人口10万人当たりの報告数(カッコ内)は、ギニア:0~14歳560例(12例)、15~44歳1,983例(43例)、45歳以上982例(63例)、リベリア:0~14歳994例(58例)、15~44歳3,171例(186例)、45歳以上1,209例(226例)、シエラレオネ:0~14歳2,376例(98例)、15~44歳6,331例(245例)、45歳以上2,498例(338例)となっている。いずれの国においても、10万人当たりの報告数は0~14歳の年齢群で最も少なく、15~44歳の年齢群ではその約3倍であり、最も多い45歳以上の年齢群では0~14歳の10万人当たり報告数の3~5倍となっている<sup>1)</sup>。このような年齢分布は、今回のEVD流行において、成人が参列し、遺体や遺体を清めた水と密接に接触する習慣のある、伝統的な葬儀・埋葬が主な感染機会であったことと矛盾しないと思われる。たとえば、シエラレオネでの初期の症例は、ギニア国境付近で行われた、伝統医療を行う traditional healer の葬儀・埋葬と疫学的な関連があったが、その後もその葬儀・埋葬参加者の死亡、さらにその死亡者らの葬儀・埋葬と、感染のサイクルが繰り返され、結果として多数の症例が発生する事態となった<sup>5)</sup>。なお、報告数の男女差については、いずれの国においても明

らかな傾向はない<sup>1)</sup>。

EVDは、1976年にスーダンで初めて報告されて以来2015年までの約40年間、約30事例にのぼるアウトブレイクが報告された。1976~2012年までの事例<sup>6)</sup>で報告された症例数と致命率(報告された症例のうち死亡例の割合)の中央値(カッコ内四分位範囲)は、それぞれ44例(16~145)、71%(53~83)であった。また、流行期間も過去の流行では、数週間から4カ月程で終息した。

今回のEVD流行の規模は、流行期間、地理的な拡がり、症例数、死亡例数がいずれも過去の事例を大きく上回る状況となり、2014年8月、WHOは「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態(PHEIC: Public Health Emergency of International Concern)」を宣言した。国際的なEVD感染の拡大として、ギニア、シエラレオネ、リベリアいずれかの国からの輸入例および/またはその輸入例と疫学的関連のある症例が計6カ国で報告されている(本号12ページ参照)。具体的には、アフリカ大陸内ではナイジェリア20例(輸入例1例、国内での感染19例)、セネガル1例(輸入例)、マリ8例(輸入例1例、国内での感染7例)、アフリカ大陸外では、米国4例(輸入例3例、国内での二次感染1例)、スペイン1例(シエラレオネからEVD治療のためにスペインへ入国した確定例からの二次感染例)、イタリア1例(輸入例)、英国1例(輸入例)であった<sup>1)</sup>。しかし、いずれも適切な疑い症例の隔離、確定例の接触者の調査と隔離などの適切な対応によって大きな流行は阻止された。

2015年5月11日現在、ギニア、シエラレオネでの新規症例の報告数は、ピーク時の毎週数100例から毎週10例程度までに減少した。しかし、いまだにEVDの存在を否定したり、伝統的な葬儀・埋葬を秘密裡に行ったりして、接触者調査が適切に行えない事例が報告されており、予断を許さない状況である。今後も国際的な支援を継続し、発生状況を注視していく必要がある。

#### 参考文献

- 1) WHO, Situation reports: Ebola Response Roadmap-Situation report, 6 May 2015  
<http://apps.who.int/ebola/en/current-situation/ebola-situation-report-6-may-2015>
- 2) WHO, The Ebola outbreak in Liberia is over, 9 May 2015  
<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2015/liberia-ends-ebola/en/>
- 3) Baize S, *et al.*, N Engl J Med, 2014 Oct 9; 371 (15): 1418-1425, doi: 10.1056/NEJMoa1404505, Epub 2014 Apr 16
- 4) Marí Saéz A, *et al.*, EMBO Mol Med, 2014 Dec 30; 7 (1): 17-23, doi: 10.15252/emmm.201404792

- 5) WHO, One Year Report  
<http://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/ebola-report-1-year.pdf?ua=1>
- 6) WHO, Ebola virus disease, Fact sheet N° 103 (updated September 2014)  
<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>  
 国立感染症研究所感染症疫学センター  
 島田智恵 有馬雄三 松井珠乃

### <特集関連情報>

#### エボラウイルス病：リベリアでの臨床現場の状況

##### はじめに

筆者はエボラウイルス病 (Ebola virus disease: EVD) の対応のために2014年5月と9月の2回にわたり、リベリアで活動した。5月の派遣時は地域での啓発活動が中心であったため、本稿では主に医療機関で活動した9月の派遣時の状況を中心に述べる。この時期のリベリアは患者の急増に対応が追い付かず、非常に混乱していた時期であった。

##### 疑い患者の探知

リベリアでは、患者に直接接触した家族などは接触者調査の対象として、最終接触から21日間の健康観察下に置かれるが、もし観察期間中にEVDを疑う症状がみられた場合には疑い患者となる。EVDは患者体液への接触により感染するので、理想的な対応がなされていれば、疑い患者はこのように接触者リストの中から見つかることになるはずだが、現実には接触者調査を完全に行うことは難しく、リストの対象でなかった住民から疑い患者が見つかることが多かった。EVDの症状は非特異的であるため正確な診断は難しく、患者との接触歴が重要になるが、医師、看護師などの医療者でなくとも疑い患者を適切に発見できるようにフローチャートを用いて判断を行っていた。

##### 疑い患者への対応(搬送, トリアージ, 診断)

探知された疑い患者は救急車などでEVD専用の施設に搬送される。2014年9月のリベリアでは、専用施設としては点滴などの積極的な治療を行うことができるエボラ治療施設 (Ebola treatment unit: ETU) と、軽症例を一時的に隔離することを主な目的としたエボラケアセンター (Ebola care center: ECC) が設置されていた。筆者は首都モンロビアにあった John F. Kennedy (JFK)-ETU を中心に活動したが、同施設はベッド数35床で、内部はトリアージエリア、疑い患者エリア、確定患者エリア、回復期患者エリアに分けられていた。ただし、多い時には70名以上と、施設のキャパシティを超える患者を受け入れたため、廊下にまで患者があふれるような状況であり、これらの区分が厳密に守られていた訳ではない。

JFK-ETU に搬送されてきた疑い患者は、まずトリ

アージエリアに運ばれる。ここで患者が本当にEVDの疑いがあるかについて問診を再確認し、入院の適応と判断がなされた場合には疑い患者エリアへ移動する。疑い患者は遅くとも翌日までにはエボラウイルスPCR検査のための血液採取が行われる。PCR検査で陰性の場合には退院となるが、発症早期(3日未満)の場合には、偽陰性の可能性があるため再検査が行われる。正確ではないが、疑い患者のうちPCR検査で診断確定されるのは7割前後であったと思う。

##### 患者の診療

診療に関しては、基本的にはWHOのウイルス性出血熱患者の診療ポケットガイドに沿って行っていた<sup>1)</sup>。しかし、医療機材、スタッフの不足などのためにガイドで推奨されるレベルの医療を提供することは困難であった。約70人の患者を2チームで回診したが、1人当たりの患者に費やせる時間は5分にも満たなかった。使用できる診療器具は体温計のみであり、治療に酸素投与もできない環境であった。

EVD治療の中心は補液を中心とした支持療法である。適切に支持療法を行うためには症状、身体所見などから患者の状態を評価することが重要であるが、ほとんどの施設では血圧や脈拍数などのバイタルサインが測定されることはなかった。食事摂取量、下痢の有無について問診を行い、あとは「見た目の重症度」で臨床的に脱水の評価を行っていた。補液療法の中心はORS (oral rehydration salt) である。経口での水分摂取ができなくなった場合には経静脈的な点滴治療を行うが、医療スタッフへの血液曝露の危険性から点滴治療開始の敷居は低くはない。欧米で治療を受けたケースでは連日10リットルに及ぶ点滴治療が行われたと報告されているが<sup>2)</sup>、リベリアでは1日に1~2リットル以上の点滴は行えなかった。

EVDの患者は強い胸痛や腹痛を訴えることがあり、WHOポケットガイドでは軽度の場合はアセトアミノフェン、中等以上でモルヒネ製剤の使用が推奨されている。JFK-ETUでは基本的にアセトアミノフェンが使用されていた。モルヒネ製剤は入手できなかったが、トラマドール (オピオイド鎮痛剤) が使用されることはあった。

西アフリカはマラリアの流行地であり、EVDと診断された患者のうち約1割がマラリア感染を合併していたと報告されている<sup>3)</sup>。リベリアでは血液汚染の懸念からマラリア検査を行っていなかったため、疑い患者を含めてすべての入院患者に抗マラリア薬の投与を行っていた。また、発熱や消化器症状などを示す疾患として腸チフスや感染性腸炎も現地で流行しているため、レボフロキサシンやアモキシシリンなどの抗菌薬投与も積極的に行われた。

##### 感染管理

ETU/ECC内はスタッフが待機する安全エリアと、



患者が収容されている危険エリアに明確に分けられていた。危険エリアに入る際には接触感染、空気感染対策として皮膚を露出させないような防護スーツ、ゴーグル、N95マスク等の個人防護具を着用した。着用時にはスタッフ間でお互いに確認を行い、特に汚染リスクの高い脱衣時には消毒担当者が脱衣消毒手順について細かく指示を出し、ミスが生じないようにしていた。

消毒には次亜塩素酸を使用していたが、消毒スタッフが施設、器具、あるいは診療するスタッフに対して次亜塩素酸を大量に噴霧していた。刺激性が高いために皮膚への使用が禁じられている高濃度次亜塩素酸(0.5%)を体に直接浴びているスタッフをしばしばみかけたが、意外にも皮膚のトラブルは発生していなかった。

一般的に防護具や消毒に関しての意識は高かったが、使用済みの針が床に落ちていたり、医療廃棄物が無造作に廃棄されていたりと、標準予防策に関しては不十分な点も多く認められた。

#### 最後に

医療資源が限られた環境で、嚴重な個人防護具を着用しての診療は制限が大きく、十分なレベルの医療を提供することは極めて困難であった。西アフリカでのEVDの致命率は約6割と報告されている一方で、欧米に搬送されたケースでの致命率は約2割である。この差は主に循環呼吸管理の違いによる可能性が高いように思われる。医療従事者の安全は最優先事項であったが、筆者の活動時期には医療者への感染の多くはETUなどの専用医療施設ではなく、一般医療施設で患者がEVD感染していることを知らずに対応した結果として発生していた。

#### 参考文献

- 1) Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever, A pocket guide for the front-line health worker  
<http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/en/>
- 2) Kreuels B, *et al.*, N Engl J Med, 2014 Dec 18; 371 (25): 2394-2401
- 3) Bah EI, *et al.*, N Engl J Med, 2015 Jan 1; 372 (1): 40-47

日本赤十字社和歌山医療センター 古宮伸洋

#### <特集関連情報>

##### エボラウイルス病支援：シエラレオネ派遣体験

#### 背景

2014年3月に西アフリカのギニアよりエボラウイルス病(Ebola virus disease: EVD)が世界保健機関(WHO)へ報告されて以降、EVD症例は増加し、リベリアとシエラレオネからも確定例が報告され、過去最

大のEVD事例となるまでに至った。同8月にWHOは「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態(Public Health Emergency of International Concern)」を宣言し、国連は同9月には、国連エボラ緊急対応ミッション(UN Mission for Ebola Emergency Response: UNMEER)を設立した。WHOは、国際的なアウトブレイク対応時に、必要な人的・技術的支援を供給することを目的としたGlobal Outbreak Alert and Response Network(GOARN)を保持しており、著者らも日本政府の関係省庁、国際協力機構(JICA)、国立感染症研究所の協力のもとにGOARNの枠組みでシエラレオネに派遣された。本文はその活動(2014年10月20日～11月21日)の総説である。記述内容はあくまでも派遣時のものである。

#### 活動内容と所見

##### 1) シエラレオネにおけるEVD対応のしくみ

著者らは10月21日にWHO本部においてトレーニング等を受け、10月22～24日にWHOシエラレオネ支局においてブリーフィングを受けた。UNMEERをはじめとする国への支援はシエラレオネ政府を通じて行われており、上部組織はNational Ebola Response Centre(NERC)であった。その下部組織の、公衆衛生政策・対応を担当する部署としては、順にMinistry of Health and Sanitation(国レベル)、District Health Management Team: DHMT(都道府県レベル)、Chiefdom health office/Peripheral health unit(市レベル/保健所)が設置されていた。国のEVD対応の柱として、以下の6つが挙げられていた：コーディネーション、資材の調達・管理、サーベイランスと検査体制、患者管理と感染予防・対策、住民の啓発・動員とリスクコミュニケーション、児童の保護・心理社会的支援。

##### 2) Koinaduguにおける背景とミッション

直近の疫学状況から、派遣先は、シエラレオネ北東部のKoinadugu District(以下Koinadugu)に決定した。国内の12のdistrictのうち、もつとも面積が広く、山岳地帯も多いdistrictである。派遣当時は、国の西部でEVDが蔓延している中、Koinaduguは、EVD確定例が最も遅く(同9月)報告されたdistrictであり、症例の発生もNieni Chiefdom(以下Nieni)という僻地に限られていた。そのため、Koinaduguで早期探知・対応と感染拡大防止を可能とすることが期待された。

##### 3) 派遣時のKoinaduguにおける現状と課題

著者らはKoinaduguのDHMTが設置されているKabalaに3週間(10月26日～11月16日)常駐し、サーベイランスの支援を行った。EVD疑い症例の情報は、「アラート」として、住民、接触者調査員、医療従事者等よりDHMTにもたらされた。DHMTでは情報の確認を行い、疑い症例に対する調査、検体採取、症例の搬送、安全な葬儀・埋葬[直接死体に触れる伝統的な方法によらない、個人防護具(PPE)を装着した担当

者による埋葬)を行っていた。また、疑い症例の一時的な収容施設としてholding centre (HC) が設置されていた。HCは、疑い症例への早期対応、検体採取、地域からの隔離を主な目的としており、症例へは、食事、対症療法としての解熱剤、マラリアの治療薬、飲料水等が提供され、PPEを装着した担当者が介護にあたっていた。疑い事例に基づいた迅速な情報の収集と、得られた情報の確認を系統的に実施する仕組み(event-based surveillance)は整っており、疫学調査、検体採取、疑い/確定症例の搬送、埋葬の担当者も定められていた。しかし、症例数の推移を含め、全体像が十分把握できておらず、情報の記録、集約、共有が課題であった。

#### 4) Koinaduguにおける主な活動内容と成果

課題に対応すべきことを優先し、アラートの関連情報の記録と関係者との共有を開始した。DHMTの建物の一室をEmergency Operation Centreとして機能させ、最新のアラート(情報の確認、症例調査、搬送等)、救急車の稼働(症例や検査検体の搬送)、埋葬の実施数等の情報を明記し、継続的にフォローした。これによりDHMTの関係者が、疫学状況と対応、課題をより良く把握できるようになった。また、必要に応じて調査や埋葬へ著者らは同行し、症例発生HotspotであるNieniで2日間視察活動を行った。これらの情報から得られた内容は主に以下であった(派遣当時の状況)。

- ・Koinaduguでは、継続的に疑い例、確定例が探知され、検査の陽性率も上昇傾向であった。確定例はすべてNieniから報告されており、その他のchiefdomから報告された疑い例はすべて検査でエボラウイルス感染が否定された。疑い例も陽性率もNieniで上昇傾向であったことから、真のアウトブレイクが、Nieniで進行中であると判断した。

- ・活動開始時点では、確定例の大半が伝統的な葬儀・埋葬(成人だけが参加し、遺体を洗い、洗った水を顔や体につけたりする)に関連しているとのことであった。実際に、Koinaduguの流行初期には成人症例のみが報告されていた。しかし、その後、小児の症例が報告され始め、これは葬儀・埋葬で感染した成人症例が徐々に家庭内で二次、三次感染を起こすようになった、という疫学の変化をとらえているものと考えられた。

- ・二次感染以降を防ぐための対策(接触者の隔離)には改善の余地があった。ただし、DHMTの職員には、感染者はなかった。

これらの情報や観察から、Nieniでの遺体や症例との濃厚接触が感染経路の中心と思われた。疫学的記述・解析に加え、現状と課題、課題の解決のための提言を日報としてWHOに報告した。これらの報告はNERCの会議でとりあげられ、Koinaduguへの迅速な対応の

重要性が認識され、資材の提供と新たなcommunity care centre (CCC ; HCの改善版)の立ち上げに繋がった。最新の情報を適時提供することにより、疫学状況に基づいた、ニーズにあった対応と結び付けることができたと思われる。

#### 最後に

シエラレオネでは新規症例数は11月をピークに減少しているが(2015年4月現在)、依然として感染が継続しており、油断は禁物である。何処かでEVD感染が続いている限り、再び感染拡大する可能性がある。西アフリカ全体としてのEVD新規発生が減少傾向に向かっている今こそ、それぞれの発生国で徹底して終息を目指すことが重要である。

国立感染症研究所感染症疫学センター  
有馬雄三 島田智恵

#### <特集関連情報>

##### エボラウイルスの分子疫学的解析

エボラウイルスにはザイール、スーダン、ブンディブギョ、タイフォレスト、レストンエボラウイルスの5種類が存在するが、そのうちレストンエボラウイルスを除いた4種類がヒトでエボラウイルス病(EVD)を引き起こす。過去のEVD流行は、1994年には西アフリカのコートジボワールで発生したタイフォレストエボラウイルスによるEVD患者1名を除き、アフリカ中央部〔コンゴ民主共和国(DRC)、スーダン、ガボン、コンゴ共和国、ウガンダ〕に限定されていた。2013年12月にギニアのゲケドゥで始まった西アフリカにおけるEVDの大規模流行は、リベリア、シエラレオネへと広がり、過去最大規模のEVD流行へと発展している。本稿では、ギニア、シエラレオネで収集されたウイルスの分子疫学的解析から明らかとなった、今回西アフリカで流行中のザイールエボラウイルス(EBOV)の起源、伝播、性状について概説する。また同時期にDRCで流行したEBOVについても紹介する。

##### ギニア

2014年3月に、ギニアで、発熱、重度の下痢、嘔吐などの症状を呈す、致命率の高い感染症の発生が世界保健機関(WHO)に通知された。原因を同定するために、出血熱ウイルスの感染が疑われた20人の入院患者から得られた検体を用いて、EBOVのL遺伝子を標的とした遺伝子増幅検査が行われた<sup>1)</sup>。20人の患者のうちの15人の検体が陽性反応を呈し、増幅された遺伝子産物の塩基配列決定により、EBOVの塩基配列であることが明らかとなった<sup>1)</sup>。3人の患者から得られたEBOVの全塩基配列は、過去にDRCやガボンで発生したEVD流行の原因となったEBOV株の全塩基配列と97%の相同性を示した<sup>1)</sup>。15人のEVD患者検体から増幅された遺伝子産物の塩基配列の類似性から、自然宿主か



らヒトへの伝播により流行が始まったと考えられた<sup>1)</sup>。また系統樹解析から、ギニアのEBOV株はDRCおよびガボンのEBOV株とは別のグループに分類されることが明らかとなり、アフリカ中央部からウイルスがもたらされた訳ではなく、むしろギニアのEBOV株がDRCやガボンのEBOV株と共通の祖先からそれぞれ独立して進化したものであることが示唆された<sup>1)</sup>。

#### シエラレオネ

シエラレオネのケネマ政府病院およびハーバード大学の共同研究により、シエラレオネのEVD流行における初期段階のウイルスゲノムを解析した論文が報告された<sup>2)</sup>。Gireらの論文によると、2014年3月、今回の流行の起源の近くであるシエラレオネのケネマ政府病院で、EVDのサーベイランスが開始され、5月初めまで遺伝子増幅法によるEVD診断はすべて陰性を示していたが、5月25日にシエラレオネで最初のEVD患者が確認された<sup>2)</sup>。シエラレオネの保健衛生省(MoHS)の調査により、ギニアのEVD患者の治療に携わっていた伝統的な治療祈禱師の埋葬とこの初めて診断された患者との疫学的関連が確認された<sup>2)</sup>。追跡調査により、その埋葬に出席した人のうち13人もEVDに罹患していることが明らかとなった<sup>2)</sup>。

Gireらは、シエラレオネで診断されたEVD患者78人から得られた99株のウイルスゲノムの全塩基配列を解析し、過去に流行したEBOV全塩基配列と比較した系統学的解析を行った<sup>2)</sup>。その結果、今回流行中のウイルスは、過去10年以内にアフリカ中央部から伝播してきたウイルスによる可能性が高く、2007～2008年DRCで流行したEVDの原因ウイルスとほぼ同時期に2004年頃に共通の祖先から分岐していることが示唆された<sup>2)</sup>。

過去の流行は、自然宿主からのヒトへのたび重なる感染が流行拡大の原因となっていた。しかし、今回流行中のウイルスの決定された塩基配列が遺伝的に類似していることや、全塩基配列決定されたギニアのEBOV株とシエラレオネのEBOV株は共通祖先から分岐していることから、今回の流行は自然宿主からヒトへの感染によって始まり、その後、継続的なヒト-ヒト感染で流行が拡大していることが示唆された<sup>2)</sup>。

今回の流行の原因となったEBOVの突然変異率は、過去の流行におけるEBOVの突然変異率と比較し、約2倍の頻度で生じており、さらにアミノ酸変化につながる遺伝子変異(非同義置換)が流行中に頻繁に起こっていた<sup>2)</sup>。そのため、EBOVの突然変異によって、塩基配列に基づいた検出や治療薬候補の有効性への影響について懸念されていた。

その後、中国政府運営の研究機関(CMLTT)らの研究により、2014年9月28日～2014年11月11日の間にシエラレオネの5つの地区で収集されたEBOVの遺伝子増幅検査で陽性を呈した823検体から、175株のEBOV

の全塩基配列解析が行われた<sup>3)</sup>。論文によると、複数の新しい系統の出現など、2014年7～11月に流行したEBOVの系統学および遺伝的な多様性が発見されたが、今回西アフリカで流行中のEBOVの突然変異率は、 $1.23 \times 10^{-3}$ 置換/サイト/年と推定され、過去の流行におけるEBOVの突然変異率と近似していることが明らかにされた<sup>3)</sup>。

#### コンゴ民主共和国(DRC)

西アフリカで大規模EVDの流行が拡大する中、DRCで7回目のEVD集団発生が2014年7月26日に始まった。DRCと西アフリカでEVDが同時に発生したことから、この2つの流行の関連について調査された<sup>4)</sup>。Magangaらの論文によると、このDRCにおけるEVD流行は、赤道州ポエンデ保健区周辺のインカナモンゴ村で始まり、この州に限定されていた<sup>4)</sup>。塩基配列決定によって、EBOVがこの流行の原因であることが明らかにされた<sup>4)</sup>。この流行時に分離されたEBOVの全塩基配列を決定したところ、1995年にDRCのキクウィトで流行したEBOV変異株との遺伝学的相同性は99.2%で、今回西アフリカで流行中のEBOV変異株との相同性は96.8%であった<sup>4)</sup>。2014年にDRCで流行したEVDの原因ウイルスは、今回西アフリカで流行中のEBOV株とは異なる従来のEBOVに由来することが明らかとなった<sup>4)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Baize S, *et al.*, N Engl J Med 371 (15): 1418-1425, 2014
- 2) Gire SK, *et al.*, Science 345 (6202): 1369-1372, 2014
- 3) Tong YG, *et al.*, Nature, 2015 *In Press*
- 4) Maganga GD, *et al.*, N Engl J Med 371 (22): 2083-2091, 2014

国立感染症研究所ウイルス第一部  
福岡藍子 西條政幸

#### <特集関連情報>

##### エボラワクチン、治療薬の開発状況

現在までのところ、エボラウイルスに対する効果的なワクチンおよびエボラウイルス病に対する有効な治療薬は確立しておらず、治療は対症療法のみに限られている。下痢で脱水症状を起こしている患者への点滴、併発感染症を避けるための抗菌薬や播種性血管内凝固症候群(DIC)に対する抗凝固薬等、また、鎮痛剤や栄養治療食、ビタミン剤の投与などにより、少しでも長く小康状態を保ち、患者自身の免疫力による回復を待つ対症療法が治療の基本である。エボラウイルスに対する抗体が検出されるようになると急速に回復に向かい、感染したウイルスに対して免疫が誘導されるが、その免疫が終生続くかどうかはまだ不明である。

これまでにエボラウイルスの増殖を抑制するような抗ウイルス薬の探索がなされてきており、いくつか候補薬剤が開発されているが、現時点ではエボラウイルス病に対して有効性が証明されたものはなく、一部を除いては臨床応用の段階にも達していない。

現在、臨床試験等で効果を検証している候補治療薬としては以下のものが挙げられる<sup>1)</sup>。

#### プリンシドフォビル (Brincidofovir)

米ノースカロライナ州のシメリックス社 (Chimerix Inc.) が開発した抗ウイルス薬。ヘルペスウイルスやアデノウイルスなどDNAウイルスに効果がある核酸アナログ製剤で、*in vitro*においてはエボラウイルスの増殖を抑制する。Cidofovirの経口投与剤であり、体内ではcidofovirになる。既にサイトメガロウイルス (CMV) 網膜症などでの臨床投与例もあり、薬品製剤として利用される可能性もあるが、現在、シメリックス社側の意向と西アフリカでのエボラウイルス病患者数の減少や他の有効な治療薬の台頭もあり、臨床試験は中止されている。

#### ファビピラビル (Favipiravir)

日本の富山化学工業 (富士フィルムホールディングス傘下) により開発された核酸アナログ製剤で、RNAポリメラーゼ活性を阻害する。高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症の流行に備えて備蓄薬として日本で承認されており、商品名アビガン (Avigan) として既に製品化されている。インフルエンザウイルス以外にもエボラウイルスを含む種々のRNAウイルスに対する増殖抑制効果が認められる。マウスにおけるエボラウイルス感染実験により、ファビピラビルがエボラウイルス病に有効である可能性が示唆される。現在、西アフリカのエボラウイルス病発生国での臨床試験が進行中である。

#### TKM-エボラ

カナダのテクミラ・ファーマシューティカルズ社 (Tekmira Pharmaceuticals Corp.) が開発した、脂質ナノ粒子を利用したsiRNA複合体であり、エボラウイルスのRNAポリメラーゼ (L)、マイナーマトリックス蛋白質 (VP24)、ポリメラーゼ補因子 (VP35) を標的として、それらの蛋白質の翻訳を阻害することでエボラウイルスの増殖を選択的に抑える。サルを用いた感染実験では、ウイルス増殖を抑制できたものの、健常人での臨床試験で強い副作用が誘導され、今後薬品として利用するには課題が残っている。

#### MB-003 (ZMapp)

米カリフォルニア州のマップ・バイオファーマシューティカル社 (Mapp Biopharmaceutical Inc.) が開発した、タバコの近縁種であるベンサミアナタバコ (*Nicotiana benthamiana*) の葉の遺伝子を利用して、エボラウイルスに中和活性を有する3種類のヒト化モノクローナル抗体を混合した抗エボラウイルス薬であ

る。まだ研究段階で、サルなどの実験では有効性が確認されているものの、ヒトでの安全性や効果は立証されていない。米国の医療関係者らが発症後比較的早期のエボラウイルス病患者に実験的に投与したが、その効果については明らかにされていない。

#### BCX4430

米ノースカロライナ州のバイオクリストファーマシューティカル社 (BioCryst Pharmaceuticals Inc.) が開発した核酸アナログの抗ウイルス薬で、元々はC型肝炎の治療薬として開発された薬剤である。この薬剤は他の種々のRNAウイルスにも増殖抑制効果を示し、エボラウイルスに対してもサルを含めた感染実験で効果が認められている。ただ、副作用も問題となっており、実際にヒトに臨床応用できるかは不明である。

#### AVI-7537

米マサチューセッツ州のサレプタセラピューティクス社 (Sarepta Therapeutics Inc.) が開発したアンチセンス核酸 (ホスホロジアミデートモルフォリノオリゴマー) 製剤である。動物実験での効果は認められており、現在第1相の臨床試験が行われている。

次に、候補ワクチンについても現在開発中のもの、臨床試験が行われているものを以下に示す。

#### NIAID/GSK エボラワクチン (VRC207)

米国アレルギー感染症研究所 (NIAID) とグラクソ・スミスクライン社 (GSK) によって共同開発された。チンパンジー・アデノウイルス3型 (ChAd3) にエボラウイルスの糖蛋白質遺伝子を挿入して作製された組換えウイルスワクチンである<sup>2)</sup>。サルでの動物実験では、エボラウイルスの感染に対して長期的な防御効果が認められている。西アフリカのエボラウイルス病発生国でのヒトに対する臨床試験が進行中であり、効果および安全性が期待されている。

#### Newlink/Merck エボラワクチン (VSV-ZEBOV)

カナダ国立微生物学研究所公衆衛生局 (PHAC) が開発し、米ニューリンク・ジェネティクス社 (現在はメルク社) が製造するワクチンである。水疱性口内炎ウイルス (VSV) を元にエボラウイルスの糖蛋白質遺伝子を挿入して作製された組換えウイルスワクチンで、マウスにおける防御効果は既に10年以上前に報告されている。西アフリカでのエボラウイルス病大流行で、サルでの感染防御実験およびヒトを対象とした臨床試験が急速に進められており、実用化が期待される<sup>3)</sup>。

#### エボラΔVP30ウイルスワクチン

東京大学、米ウィスコンシン大学および米国国立衛生研究所 (NIH) によって共同開発されたワクチンである。エボラウイルスがコードする転写活性化因子VP30遺伝子を欠損させてあり、通常の細胞では増殖性は示さない。しかし、VP30遺伝子発現細胞では増殖できるため、それを精製し不活化ワクチンとして利用する。霊長類を用いた動物実験で有効性が確認され

ており、今後臨床試験等が求められる<sup>4)</sup>。

以上、現在開発が進められている代表的な治療薬およびワクチンについて記載した。他にも書ききれなかった多くの候補薬が世界各国で開発中である。こうした新薬を研究し、いち早く患者に投与できるようにすることは重要であるが、現在行われている対症療法や合併症の治療を充実させることでも、エボラウイルス病患者の致命率を低下させることができる可能性が示唆されている。

西アフリカにおけるエボラウイルス病の流行は終息しつつあり、ワクチンや治療薬のエボラウイルス病に対する効果を十分検証できない可能性があるが、これからのエボラウイルス病の流行は発生することから、特異的な治療・予防法の開発はとても重要なことと考えられる。

#### 参考文献

- 1) Kupferschmidt and Cohen, Science 347: 701-702, 2015
- 2) Stanley, *et al.*, Nat Med 20: 1126-1129, 2014
- 3) Mire, *et al.*, Nature 520: 688-691, 2015
- 4) Marzi, *et al.*, Science 348: 439-442, 2015

国立感染症研究所ウイルス第一部  
谷 英樹 西條政幸

#### <特集関連情報>

#### エボラウイルス病への国際社会の対応：流行阻止のコンセプト

2014年3月に公式に報告された西アフリカのエボラウイルス病 (Ebola virus disease: EVD) は、過去最大のEVD事例となり、国際的な感染拡大が懸念されてきた。実際に、ギニア、シエラレオネ、リベリアいずれかの国からの輸入例および/またはその輸入例と疫学的関連のある症例が計7カ国で報告されている〔ナイジェリア、セネガル、マリ、米国、スペイン、英国、イタリア (2015年5月14日現在)〕<sup>1)</sup>。この大規模な流行に国際社会が連携して対応すべく、世界保健機関 (WHO) は2014年8月に、「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態 (Public Health Emergency of International Concern)」を宣言し、国連は同9月に、国連エボラ緊急対応ミッション (UN Mission for Ebola Emergency Response: UNMEER) を設立した<sup>2)</sup>。

今回の西アフリカのEVD流行に関しては、当初から最優先されてきた対応は、西アフリカでの流行を終息させることであった。つまり、いわば古典的ともいえる対策により感染の鎖を絶つことであった (「Break the transmission chain」)。今回の大流行は、過去に発生したEVD事例とは、発生場所や盛んな人の移動など、異なる点が多いが、感染経路は、血液、体液、吐物、排泄物等を介した、直接的な接触感染という点で

は従来と変わらない。正しい予防法の実践で感染予防が可能であり、主な感染機会である伝統的な葬儀・埋葬方法を控えること、適切な患者の隔離と対症療法、確定例の接触者の調査と必要に応じた隔離が行われていけば、感染の鎖は絶てることが過去からの経験と最新の疫学解析等からも示されている<sup>2,3)</sup>。なお、ワクチンや治療薬の開発も重要な戦略の一つとして並行して進められているが、これらは臨床実験段階にあり、適時な対応には結びついていないのが現実である。

国際社会はこれらの所見や現状をもとに、西アフリカの流行3カ国と調整し、感染の鎖を絶つために、対策を組織化した。UNMEERは国連の関連する専門または補助機関および外部の支援組織 (WHOやUNICEF等の国連機関、米国CDC、欧州CDC、Public Health England等の公衆衛生機関、国境なき医師団やIFRC等の医療専門機関、Oxfam、Partners in Health等のNGO) 等と調整・連携し、一体化した対応体制を整えた。さらに、対応を系統化し、役割の重複・活動の矛盾を最小限に抑えるために、対応の主な柱として以下の6つを設けた。すなわち、1) コーディネーション、2) 資材の調達・管理、3) サーベイランスと検査体制、4) 患者管理と感染予防・対策、5) 住民の啓発・動員とリスクコミュニケーション、6) 児童の保護と心理社会的支援、である。WHOは保健医療対策に関して主導する役割を担うこととなり、国際的なアウトブレイク対応時に、必要な人的・技術的支援を供給することを目的としたGlobal Outbreak Alert and Response Networkを通じて多数の支援者を、日本を含む各国から西アフリカに派遣した (本号7ページ参照)。

このような国際社会による物的・人的支援はあったものの、実際に6つの柱に沿って現場での対応の大半を担ったのは、各国の自治体や住民であった。最も感染リスクが高いとされ、かつ多人数がエボラウイルスに曝露される機会となる伝統的な葬儀・埋葬については、これらを安全に行う実施法へ変えるよう、啓発活動とリスクコミュニケーションを通して勧め、それを可能にする物資や環境を整備した。たとえば、死亡者の家族や関係者への十分な説明をしたうえで、個人防護具を装着した担当者により決められた土地への埋葬を行った。また、EVD疑い事例を早期に探知・報告ができる仕組みを整え、迅速な情報収集と、得られた情報の確認を系統的に実施する仕組みを立ち上げた。具体的には、疑い症例に対する疫学調査、疑い症例の搬送 (地域からの隔離を主な目的とした一時的な収容施設への搬送)、安全な埋葬の実施 (死亡例の場合) などである。なお、疑い症例を迅速に確認するためには検査室診断が必須であるため、採取した検体を、海外の公衆衛生機関等が設置した検査室に搬送する仕組みが立ち上げられた。また、EVDの潜伏期間中、確定例の接触者調査と必要に応じた隔離を行ってきた。包括的



な対応戦略とともに、このような現場での地道な活動が流行阻止に重要であった。

西アフリカの3カ国におけるEVDの新規症例数は2014年後半にピークを迎え、2015年に入ってから新規症例数の減少が認められている。これに伴い、WHOの対応は、物資の調達や医療体制の整備を重視したことから、症例とその接触者の疫学調査、および徹底した公衆衛生対応を重視した、Getting to Zeroのアプローチとなった。この減少傾向には、国際社会の支援と連携に加え、3カ国の政府と現地の自治体・住民自身が責任感をもって精力的に対策に当たったことが大きく寄与したと考えられる（「Community engagement」）<sup>2)</sup>。確実に終息するまで、流行状況を慎重かつ継続して監視していくことが、西アフリカ諸国と国際社会に求められる。流行初期の国際社会の対応が遅きに失したという非難もあり<sup>2, 4, 5)</sup>、このような感染症の脅威に対して、より迅速に、より効果的に国際社会が対応することは今後の課題でもある。

#### 参考文献

- 1) WHO, Ebola, <http://apps.who.int/ebola/>
- 2) WHO, WHO One Year Report  
<http://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/ebola-report-1-year.pdf?ua=1>
- 3) Merler S, *et al.*, Lancet Infect Dis, 2015 Feb; 15 (2): 204-211
- 4) MSF, Pushed to the Limit and Beyond  
[http://www.msf.org/sites/msf.org/files/msf1yearebolareport\\_en\\_230315.pdf](http://www.msf.org/sites/msf.org/files/msf1yearebolareport_en_230315.pdf)
- 5) Oxfam, Ebola one year on: Hearts and homes were key to breakthrough said Oxfam  
<https://www.oxfam.org/en/pressroom/pressreleases/2015-03-23/ebola-one-year-hearts-and-homes-were-key-breakthrough-said-oxfam>

国立感染症研究所感染症疫学センター  
有馬雄三 島田智恵

#### <特集関連情報>

#### エボラウイルス病輸入例発生時の各国の対応および課題として挙げられたこと

本稿は2014年以降現在までギニア、シエラレオネ、リベリアで流行しているエボラウイルス病（以下、Ebola virus disease: EVD）に関し、幾つかの国々の輸入例発生時の対応と課題についてポイントをまとめたものである。

#### ナイジェリア<sup>1, 2)</sup>

ナイジェリアでは、リベリアからの輸入例を発端にした20人のEVD患者（うち8人死亡）が報告されている。初発例は、2014年7月20日（以下、特記無い場合は2014年）にラゴスに到着し、体調不良により空港から

病院に搬送されEVDと診断され、5日後に死亡した。健康保健局は7月23日にEmergency Operation Centerを設立、Incident Management Systemを運用した。接触者は894人にのぼり、21日間の観察期間中に発症が疑われた場合は速やかに隔離と検査が行われた。彼らは原則自宅待機であったが、多数への曝露の危険から5人が集団隔離（コホート）となった。コホートでは日々の健康観察の手間は減るが、新規患者が発生すると全員が新たに21日間の監視が必要になるという問題がある。また、コホートでは生活上の規則や施設の消毒等のプロトコルの作成、遵守が不可欠であり、実施可能かどうかの判断が必要である。

その後症例の発生を認めず、10月20日に国内感染の終息が宣言された。世界保健機関（WHO）は、政府の速やかな対応、迅速な診断、質の高い接触者追跡および隔離を評価している。

#### マリ<sup>3-5)</sup>

マリでは、ギニアからの輸入例を発端にした8人のEVD患者（うち6人死亡）が報告されている。初発例は10月23日にカイで感染が確認された2歳女児で、家族を含む接触者からはEVD患者が発生しなかった。続いて10月25日に首都バマコにおいて、初発例と関連が認められないギニアから来た70歳のイマーム（イスラム教の導師）の感染が確認された。接触者430人のうち95～99%が健康観察下に置かれ、7人のEVD患者が発生した。患者発生後、保健省とWHO等が協力し、体制強化（サーベイランス、接触者の追跡、隔離施設の整備、症例管理、安全な埋葬手段、住民啓発担当の導入、物流管理、国民への情報提供）を進めた。

その後患者の発生を認めず、2015年1月18日に国内感染の終息が宣言された。徹底的な接触者調査と健康観察が有効であったと考えられた。

#### スペイン<sup>4, 6, 7)</sup>

スペインでは、西アフリカから医療搬送された2人と、二次感染した1人のEVD患者が報告されている。初発例は、リベリアで診断されて8月7日に医療搬送された人で、マドリードの指定医療機関に入院し治療を受けた。次いで、シエラレオネで診断されて9月22日に医療搬送された症例が、同じ指定医療機関に入院し治療を受けた。3例目は1例目と2例目を看護した看護師で、9月29日に微熱を呈したが、当時の「38.6°Cより高い発熱」という症例定義に該当しなかったため、10月6日まで診断が下されなかった。接触者調査が診断後に開始され、232人の接触者のうち、高リスクの15人は隔離され、残りには健康観察が行われた。

この事例では、症例定義の問題から二次感染例の確認が遅れたと指摘されている。また、この症例は、アフリカ外で確認された最初の二次感染例であったため、メディアが国民の不安をあおり、翌日の国内救急外来受診者が半減するなど、社会に大きな影響を与え

た。その後国内で症例は発生していないが、初動時のコミュニケーションの重要性が再確認された。

#### 米 国<sup>8-11)</sup>

米国では、西アフリカで診断され医療搬送された27人と国内発症の4人のEVD患者が報告されている。国内発症例は、輸入例が2例で、残り2人は1例目から感染した医療従事者であった。国内発症1例目はリベリアからテキサス州ダラスへの旅行者であり、入国後5日目の9月25日に発症した。9月30日にEVDと確定され、10月8日に死亡した。その後11日と14日にこの症例を担当した看護師2人が発症した。接触者調査から、3例目(2人目の看護師)が10月10~13日にオハイオ州クリーブランドに滞在していたことが判明し、利用した航空機の乗客、乗務員にまで接触者調査が拡大された。最終的にダラスで177人、オハイオ州で164人が健康観察の対象となったが、それ以降の発症者は認めなかった。国内発症4例目はギニアでEVD患者を診療したニューヨーク市在住の医師であり、10月23日に発症した。ニューヨーク市保健精神衛生局(DOHMH)は7月から輸入例発生時に備えて対策を強化し、関係各所との連携を図ってきたため、患者発生から移送、入院、検査、診断確定まで円滑に行われた。患者の医療に従事した114人が健康観察の対象となった。また、濃厚接触者3人は自宅待機とされ、DOHMHの職員が毎日訪問した。最終的に二次感染者は認めなかった。

一連の事例から、流行地からの入国者全員が健康観察の対象になるわけではないため患者がいつでも発生するかわからないが、州や都市ごとに対応が異なる可能性があること、1例の発生で多くの人員と莫大な費用がかかる、などの課題が確認された。

#### 英 国<sup>3, 9, 12)</sup>

英国では、シエラレオネで医療に従事していた3人のEVD患者が報告されている。うち2人は現地で診断され医療移送された症例で、残る1人は帰国翌日に発熱・筋肉痛を訴え、国内で検査の結果、EVDと診断された。これまで英国国内での二次感染例は認められていない。英国国内で診断された症例では、患者は12月28日にシエラレオネから空路でモロッコのカサブランカ、ロンドンを経由しグラスゴーに来ていた。保健当局は患者が搭乗した航空便名を開示し、同乗者に対し接触者調査と健康観察を行い、最終的にはモロッコと英国では新たな患者は確認されなかった。

当時、英国は国内主要空港において、流行地に渡航歴のある人に対して強化スクリーニングを実施していたが、患者は帰国途中には症状が無く、ロンドンの空港に到着時、自身で発熱の懸念を抱き、複数回の体温測定を受けたものの、許容範囲の体温であるとしてグラスゴー行き航空便の搭乗を許可されていた。流行地からの帰国後は、自身の健康観察を怠らず、異常時

には速やかに保健部に報告するよう周知することが重要である。

#### 参考文献

- 1) Shuaib F, *et al.*, CDC, Morb Mortal Wkly Rep. 2014; 63: 867-872
- 2) Grigg C, *et al.*, CDC, Morb Mortal Wkly Rep. 2015; 64: 124
- 3) World Health Organization, Situation assessments: Ebola virus disease, Media centre <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/20-october-2014/en/> (参照2015年6月11日)
- 4) World Health Organization, Ebola virus disease, Disease Outbreak News <http://www.who.int/csr/don/archive/disease/ebola/en/> (参照2015年6月11日)
- 5) World Health Organization Regional Office for Africa, Press releases, Media centre <http://www.afro.who.int/en/media-centre/pressreleases/item/7293-government-of-mali-and-who-announce-the-end-of-the-ebola-outbreak-in-mali.html> (参照2015年6月11日)
- 6) Mosquera M, *et al.*, Am J Infect Control. 2015; 43: 368-369
- 7) Lopaz MA, *et al.*, Euro Surveill. 2015; 20 (1).pii. 21003
- 8) Centers for Disease Control and Prevention, Ebola (Ebola Virus Disease) <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/united-states-imported-case.html> (参照2015年6月11日)
- 9) European Centre for Disease Prevention and Control, Ebola and Marburg fevers [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/ebola\\_marburg\\_fevers/Pages/medical-evacuations.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/ebola_marburg_fevers/Pages/medical-evacuations.aspx) (参照2015年6月11日)
- 10) Chevalier MS, *et al.*, CDC, Morb Mortal Wkly Rep. 2014; 63: 1087-1088
- 11) Yacisin K, *et al.*, CDC, Morb Mortal Wkly Rep. 2015; 64: 321-323
- 12) Gov. UK, Press release, 2015 <https://www.gov.uk/government/news/uk-military-healthcare-worker-diagnosed-with-ebola-returning-to-uk-for-treatment> (参照2015年6月11日)

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース

小林彩香 金井瑞恵 藤谷好弘 蜂巣友嗣  
感染症疫学センター

山岸拓也 有馬雄三 砂川富正

## ＜特集関連情報＞

### エボラ出血熱への国内対応の概要

#### はじめに

2014 (平成26) 年の西アフリカでのエボラ出血熱流行に対しては、厚生労働省 (厚労省) でも3月のギニアからの第一報から情報収集を継続して状況を注視し、対応を行っていたが、8月に検疫対応および国内対応の強化を開始した。10月末には検疫対応および国内対応のレベルを引き上げ、対応を一層強化した。本稿では、エボラ出血熱に対し厚労省が行った一連の対応を概説する。

#### エボラ出血熱に対する一連の対応

平成26年3月23日にギニアが世界保健機関 (WHO) に対し、エボラ出血熱のアウトブレイク発生を国際保健規則 (IHR; International Health Regulations) に基づき報告した。西アフリカにおける発生状況は、加盟国に対しては、各国のIHR国内窓口を通じて逐次情報提供され、厚労省内でも各関係部署と情報共有が行われ、発生状況を注視した。また、検疫所ホームページ (FORTH) を通じて主に渡航者に向けた発生状況の情報提供を随時行った。

流行状況や国際的な情勢の変化を受け、検疫所では、出入国者に対するポスター等による注意喚起に加え、8月以降、入国者に対する健康相談室の利用の呼びかけを開始するなど、流行国からの入国・帰国者に対して確実に健康相談・問診等を行う体制を整備した。入国者には、空港で日頃から実施しているサーモグラフィによる体温測定に加え、複数カ国語のポスターや検疫官の呼びかけ等によって、流行国に滞在した場合にはその旨の自己申告を促し、健康相談・問診等を実施した。各航空会社に対しては、過去21日以内に流行国に滞在した乗客は、空港到着後、検疫官に自己申告するようお願いする旨の機内アナウンスの協力を依頼した。このほか、流行国への滞在等が把握できた在留邦人に対しては、企業・団体等を通じ、エボラ出血熱の予防などの必要な情報の提供や、帰国時の検疫所への自己申告のお願いなどを実施した。また、エボラ出血熱が疑われる者の隔離や、健康監視中に健康状態に異常を生じた者への対応などの対応手順等、検疫所における流行国からの入国者の具体的な取り扱いを明確化した。この時点では、検疫所では、過去21日以内にギニア、リベリアまたはシエラレオネに滞在していたことが確認された入国者について、エボラ出血熱患者の体液等に接触のあった者で、38°C以上の発熱等の症状がある者については隔離、また、症状のない者については検疫所による健康監視を行い、38°C以上の発熱等の症状が出た場合、検疫所から居住地の保健所に連絡し、対応することとしていた。

8月7日に全国の自治体に対し、国内発生を想定し

た初動対応のフローチャート等の周知を図るとともに、各都道府県における発生時の初動対応や医療提供体制等の再確認を依頼した。8月8日には厚労省のホームページにエボラ出血熱専用ページを設置した。

10月21日、輸入症例発生の蓋然性の高まりと十分な感染管理の下での対応の必要性から、検疫所では、過去21日以内にエボラ出血熱の流行国に滞在していたことが確認された入国者は、エボラ出血熱患者との接触歴があるものとみなして健康監視の対象として対応し、1日2回の体温を確認することとした。また、可能な限り過去21日の流行国の滞在歴を確認することができるよう、検疫体制の一層の強化を行い、空港については10月24日から、海港については11月21日から、検疫所と入国管理局の連携を強化した。全国の自治体に対しても、ギニア、リベリアまたはシエラレオネの過去1カ月以内の滞在歴が確認された者は、発熱を呈した場合にはエボラ出血熱の疑似症患者として取り扱うこととして、行政と医療機関への協力・周知を依頼した。医療機関に対しては日本医師会等を通じて連携の強化を依頼した。8月の時点では、流行地からの帰国者・入国者でエボラ出血熱様症状の患者が医療機関を受診した際には、保健所への情報提供を求めていたが、国内において症例が確認されていないことから、慎重な対応を行うため、症状のみでの疑似症の届出は不要とすることとしていた。しかし、この通知以降は、渡航歴があり症状が確認された時点で感染症法上の疑似症として患者確定例と同様の取り扱いをすることになった。

11月21日に全国の自治体に対し、国内で患者が発生した場合の行政機関の対応について、疑似症患者の定義を改めるとともに、発生時の対応フローチャート (次ページ図) を改定し周知した。また、接触歴がある無症状者に対する対応が示され、患者との高リスクの接触があった者等に対しては、健康監視のための対応として、1日2回の体温の報告の他、外出の自粛を求めることになった。これによって、流行3カ国からの帰国者・入国者や医療従事者や家族等患者と接した者に対する積極的疫学調査手順や感染リスクに応じた対応内容が明確化された。また、これまで健康監視対象者に発熱等の症状が出たことを確認した時点で検疫所から都道府県等に患者情報を提供するものであったが、より迅速に対応するため、当該者の情報を事前に都道府県等へ提供することとした。

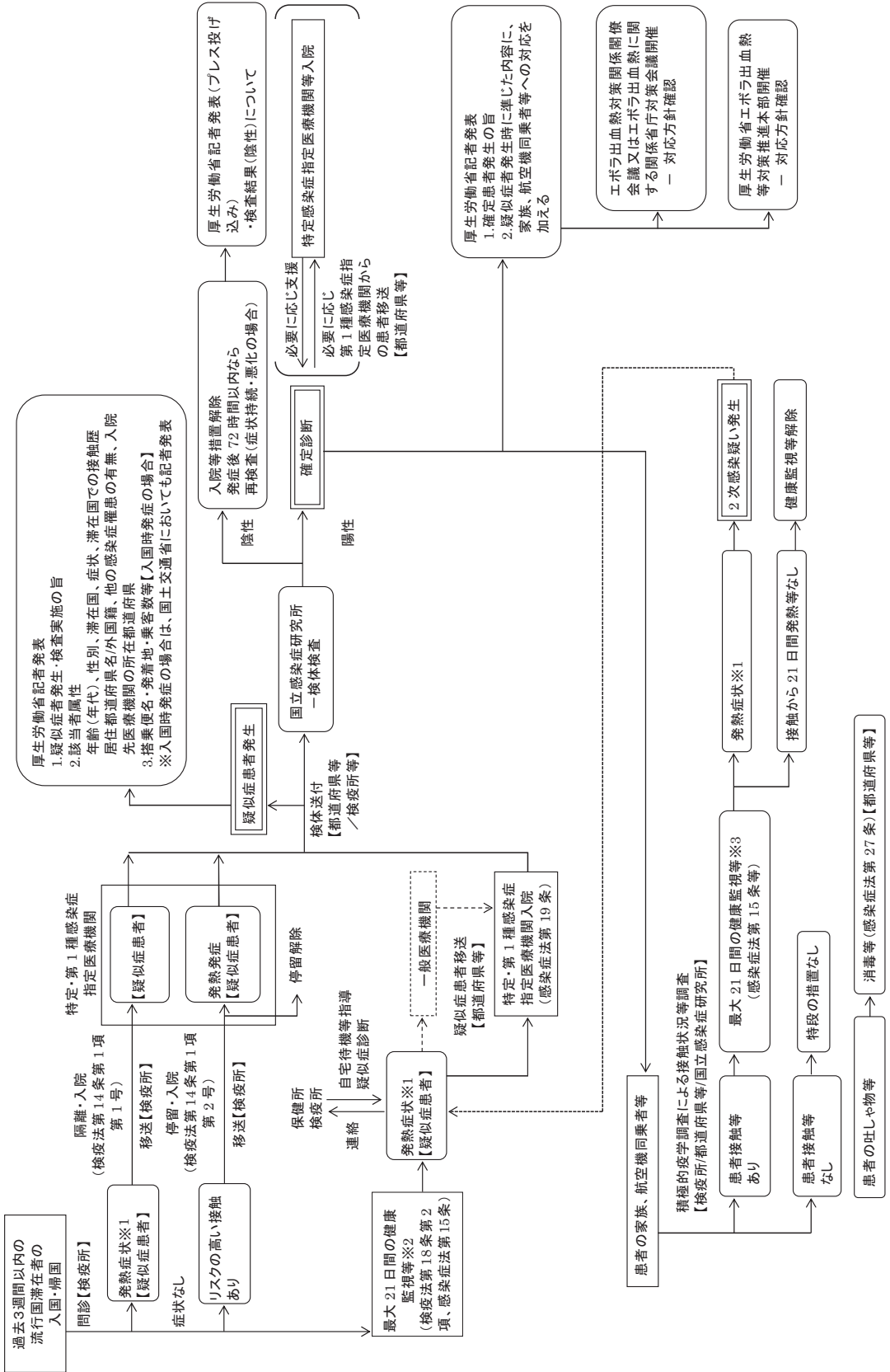
また、平成26年度補正予算において、国内におけるエボラ出血熱等の診断検査等を万全に期すため、国立感染症研究所のセキュリティ強化を行うとともに、エボラ出血熱の診療体制の整備等を推進するため、感染症指定医療機関および保健所の防護服等の購入や医療機関の感染症病床の整備に対する補助を行うこととした。

#### おわりに

今回の一連の対応によって、一類感染症対策につい



図. エボラ出血熱検疫時および国内患者発生時の全体フローチャート(暫定版)



※1・38℃以上の発熱症状がある者  
 ※2到着前21日以内にエボラ出血熱患者(疑い患者を含む。)の体液(血液・体液・排泄物など)との接触歴(感染予防策の有無を問わない。)があり、かつ、体熱感を訴える者  
 ※3エボラ出血熱の流行国からの出国後、最大21日間(エボラ出血熱の最大潜伏期間)、検疫所に対し、毎日、体温、症状の有無等を報告。さらにリスクに応じて具体的な対応を実施  
 ※4患者に接触後、最大21日間(エボラ出血熱の最大潜伏期間)、都道府県に対し、毎日、体温、症状の有無等を報告。さらにリスクに応じて具体的な対応を実施

での準備状況が全国的に見直され、具体的な検討が大きく前進したといえる。検疫所や保健所等での患者等への対応手順は明確になり、保健所を設置する141自治体すべてで、検体搬送や患者搬送のための訓練が実施された。個人防護具の着脱訓練も全国の地方自治体職員や医療関係者に対して実施された。

対応については大きく底上げがなされた一方で、今後このレベルを如何に維持・向上するか、また、流行の終息に向けてどのように体制を解除していくかが課題である。

厚生労働省健康局結核感染症課

## <特集関連情報>

### エボラ出血熱：国内医療機関の対応

#### 1. エボラ出血熱疑似症の対応の実際

2014(平成26)年10月27日16時頃、東京空港検疫所支所からエボラ出血熱が疑われる患者の報告が厚生労働省に対してなされ、国立国際医療研究センター病院に入院した<sup>1)</sup>。本事例がエボラ出血熱疑似症の日本での第1例目である。本事例は患者が自然解熱し、国立感染症研究所(感染研)における2回の検査結果がともに陰性であったため退院した<sup>2)</sup>。その後、同年11月7日に2名<sup>3,4)</sup>、同年12月29日に1名<sup>5)</sup>、2015年1月18日に1名<sup>6)</sup>、同年3月16日に1名<sup>7)</sup>の疑似症患者が発生したが、いずれも感染研での検査では陰性であった。具体的な診断としてはマラリア2名<sup>4,8)</sup>、急性副鼻腔炎1名<sup>9)</sup>、扁桃腺炎1名<sup>3)</sup>、インフルエンザ1名<sup>6)</sup>、原因不明例1名<sup>2)</sup>であった(2015年5月11日現在)。

#### 2. 治療法についての国内での指針の検討

エボラ出血熱を含む一類感染症についてはそのほとんどで治療法等が確立されていない。そこで、一類感染症の患者の治療に当たる医師等に対して助言等を行うため、一類感染症の治療に関する専門家による検討会議の第1回会議が平成26年10月24日に開催された<sup>10)</sup>。ここでは、国内でエボラ出血熱が発生した際の治療について、安全性および有効性が未確立の治療の提供は、世界保健機関(WHO)の倫理作業部会の結果も踏まえると本邦においても倫理的に許容されること、未承認薬の使用にあたっては患者または家族の同意を得るとともに治療データを収集し、世界と共有すべきであること、血液透析等の侵襲的治療についてはエボラ出血熱の致命率の高さ、患者の容態および医療従事者への感染リスクとの比較考量が十分なされた上で判断されるべきであることが取り決められた。2015(平成27)年2月24日には第2回目の会議が行われ<sup>10)</sup>、第1回会議での議論の結果およびこれまでに得られた知見を踏まえ、1) エボラ出血熱の患者に対する基本的な支持療法としては、①補液および電解質補正、②血圧維持、③他に感染症が合併する場合の当該感染症の治療

が望ましく、すべてのエボラ出血熱の患者に対して行われるべきものであること、2) エボラ出血熱の患者に対する追加的な治療としては、未承認薬の投与や血液透析等の侵襲的な治療等があり、状況に応じて実施を検討することが望ましいこと、が取り決められた。

#### 3. 特定感染症指定医療機関、第一種感染症指定医療機関の医療従事者に対する教育

エボラ出血熱への対応として、特定感染症指定医療機関、第一種感染症指定医療機関の医療従事者に対する教育が必要であった。そこで平成26年度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「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」(代表:国立国際医療研究センター・加藤康幸)、および平成26年度国際医療研究開発事業「医療機関等における感染症集団発生時の緊急対応方法の確立及び対応手法の普及・啓発に関する研究」(代表:国立国際医療研究センター・大曲貴夫)による感染症対策研修会が2014年11月13日と同月25日の2回開催された<sup>11)</sup>。加えて第一種感染症指定医療機関を対象とし、上記研究班の班員が直接各医療機関を訪問してワークショップを開催した<sup>11)</sup>。

#### 4. エボラ出血熱に対する国内医療機関の対応についての総括

1. エボラ出血熱疑似症の診療においては、多くの行政機関および医療機関が関与するため、健康監察下にある者の適切な経過観察、疑似症発生時の行政機関への連絡体制、疑似症発生から医療機関への搬送までの過程における各行政機関間での綿密な連絡と連携が極めて重要である。

2. エボラ出血熱対応においては医療機関としては診療体制構築および実際の診療において大きなマンパワーとリソースが必要である。各医療機関ではこの点を事前から十分に検討すべきである。また、診療体制を組む場合には、全病院的な体制を組むだけでなく、外部機関との緊密な連絡下の連携が必要であるため、危機管理体制に準じた組織を編成して対応する必要がある。また、このような体制構築には個別医療機関の努力のみでは限界があり、調整や資源の供給等の点で行政機関が十分に支援を行っていく必要がある。

3. エボラ出血熱疑似症および確定例発生時には患者の個人情報と人権が守られるよう、細心の注意が払われねばならない。これが担保されなければ、診療体制に対する患者の前向きな協力が得られにくくなり、結果として診療体制にも悪影響を及ぼす。これは対応にあたる行政機関、診療にあたる医療機関だけの問題ではない。報道機関、そしてその受け手である国民も、本邦における危機管理上の課題として考えるべきである。

4. 感染防止対策の指針を理論的に検討することは対策の構築上必要なことであるが、その指針が実際に医療現場で施行可能であるかどうかを十分に検証し、

担保しつつ、効果があるかどうかを検証していく必要がある。加えて、その時々で得られる新規の知見を十分に検証しながら指針を適宜変更し、適切な感染防止対策を行っていく必要がある。各国の機関が従前よりエボラ出血熱に対する感染防止対策指針を策定していたが、それだけでは対応として十分に機能せず、医療従事者の二次感染例が発生した。この事実により、指針に示される予防策が、実際に現場レベルで適切に実行される体制を構築することが必要であることが認識された。このような経験を経て、個人防護具の着脱、特に脱着時にエラーが起りやすいことが認識され、その予防としての見張り役の導入が行われるなどした。

5. 今回のエボラ出血熱の世界的なアウトブレイクが終息した後も、どの医療機関でもエボラ出血熱を含む輸入感染症を診療しうることを前提に診療体制を構築していく必要がある。米国テキサス州での事例にみるように、先進国であってもエボラ出血熱の患者が発生しうることを示された。本邦でも5月11日現在既に6例の疑似症が確認されている。国境を越えた人の往来が活発になる中で、今後は国内の一般医療機関でも輸入感染症を診療する機会は増えていくと予想される。

6. 新興感染症発生時には確立された治療法がない。よってその時点での科学的知見を広く収集し、まずはどの患者でも施行すべき標準的治療を明らかにして確実に実行することが、患者の予後改善の点からも倫理的な観点からも重要である。しかし、標準的治療の確立は、侵襲的治療や新規治療に関する議論のなかで見過ごされやすい面があり、注意が必要である。加えて侵襲性が高く、その効果と二次感染発生のリスクとが拮抗する治療や、知見の少ない新規治療法については、恩恵と危険性を考慮しながら、倫理的な観点から慎重に検討していくことが必要である。

今回のアウトブレイクでは、特に未承認薬の使用をどうすべきかが世界的にも大きな議論となった。未承認薬は審査を受けていないために安全性のプロファイルが不明であるが、未承認薬が患者にとって有用である可能性は否定できない。この状況でどのように判断し行動するのが倫理的かについて、国内でも専門家会議を中心に議論がなされた。その前提としては、そもそも標準的な治療は何かを規定する必要がある。エボラ出血熱は先進国ではその診療経験に乏しく、そもそも標準的治療が何かという点から議論を進める必要があった。この議論がなされなければ、そもそも未承認薬使用の議論は行うべきではない。

参考 URL (2015年5月9日にアクセス)

- 1) 厚生労働省, 報道発表資料 (平成26年10月27日), エボラ出血熱が疑われる患者の発生について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000064582.html>

- 2) 厚生労働省, 報道発表資料 (平成26年10月30日), エボラ出血熱疑い患者の退院について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000064586.html>
- 3) 厚生労働省, 報道発表資料 (平成26年11月07日), エボラ出血熱への感染があり得る患者の発生について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000064565.html>
- 4) 厚生労働省, 報道発表資料 (平成26年11月07日), エボラ出血熱への感染があり得る患者の発生について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000064556.html>
- 5) 厚生労働省, 報道発表資料 (平成26年12月29日), エボラ出血熱への感染があり得る患者の発生について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000070198.html>
- 6) 厚生労働省, 報道発表資料 (平成27年01月18日), エボラ出血熱への感染があり得る患者の発生について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000071363.html>
- 7) 厚生労働省, 報道発表資料 (平成27年03月16日), エボラ出血熱への感染があり得る患者の発生について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000077696.html>
- 8) 厚生労働省, 報道発表資料 (平成27年03月16日), エボラ出血熱への感染があり得るとされた患者の検査結果 (陰性) について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000077708.html>
- 9) 厚生労働省, 報道発表資料 (平成26年12月29日), エボラ出血熱への感染があり得るとされた患者の検査結果 (陰性) について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000070199.html>
- 10) 厚生労働省, 一類感染症の治療に関する専門家会議, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou.html?tid=227687>
- 11) 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「一類感染症対策の研修開催情報」 <http://www.dcc-ncgm.info/topic>  
国立国際医療研究センター  
国際感染症センター 大曲貴夫

## <特集関連情報>

### エボラ出血熱：感染研の検査対応

#### エボラ出血熱の国内検査体制

2014 (平成26) 年10月, 厚生労働省健康局結核感染症課長通知 (健感発1024第1号) により, エボラウイルス病 (EVD) 流行地であるギニア, リベリアまたはシエラレオネに過去1カ月以内の滞在歴があり, 38°C以上の発熱症状を呈する者は, エボラ出血熱の疑似症患者として取り扱われることとなっている。エボラ出血熱疑似症患者は感染症指定医療機関に移送される。そこで採取された血液は, 直ちに国立感染症研究所 (感染研) 村山庁舎ウイルス第一部に輸送され, エボラウイルスの有無を判定するための遺伝子検査が行われる。感染研では, エボラ出血熱, マールブルグ病, ラッ



サ熱、クリミア・コンゴ出血熱等、一類感染症疑いの検査は、その緊急性、重要性から、休日・深夜にかかわらず迅速に実施する体制で臨んでいる。今回の西アフリカにおけるEVD流行に関連する検査においては、ウイルス第一部職員だけでなく、関係機関との連絡や警備体制の確保等、各部署の担当者との連携の下に実施された。2014(平成26)年10月~2015(平成27)年5月まで、エボラ出血熱の疑似症となった7例の患者はすべてエボラウイルス遺伝子検査陰性であった。

通常、病原体不明の検体の取り扱い(遠心分離、分注、不活化など)は、適切な个人防护具(PPE)と安全キャビネットの使用等、バイオセーフティに留意した上でバイオセーフティレベル(BSL)2実験室内で行われることが多い。しかし、エボラ出血熱疑いの場合は、より高度な封じ込めレベルと作業員の安全を確保するため、BSL3実験室内で作業を行っている。BSL3実験室の安全キャビネット内で、蛋白質変性剤を含むRNA抽出用バッファと混合された血液検体は(この時点でウイルスは不活化される)、PCR用検査室に搬入され、クリーンベンチ内でRNA抽出等の作業が行われ、遺伝子増幅検査に供される。

今回の西アフリカにおけるEVD流行以前にも、過去18年間で30名以上の一類感染症が疑われる例が国内で発生している。従来の一類感染症疑い検査は、アフリカ等、ウイルス性出血熱の発症地域およびその周辺地域からの帰国者で、発熱があり、赤痢、黄熱、マラリア等が否定された患者について、主治医より原因究明の相談があつて、念のために検査を行ったものである。これまで、すべて緊急対応によりウイルス第一部において検査が行われ、陰性が確認されている。

**エボラ出血熱の検査法**

西アフリカの流行地で実施されているEVD診断は、そのほとんどが市販のキットを用いた、L遺伝子をターゲットにしたリアルタイムPCRである(一部、イムノクロマト法を用いた迅速診断テストも使用されているが、感度が低いため、偽陰性が生ずる場合がある)。一方、感染研で行われているエボラウイルス遺伝子検査はL遺伝子をターゲットにしたリアルタイムPCRとコンベンショナルPCR、および、NP遺伝子をターゲットにしたコンベンショナルPCR(1<sup>st</sup>およびnested PCR)が用いられている。これらのPCRは、西アフリカで流行しているEVDの原因ウイルス(ザイールエボラウイルス)のみならず、アフリカでしばしば流行がみられるスーダン、ブンディブギョエボラウイルスなども同時に検出できるようにデザインされている。遺伝子抽出後においては、nested PCRを含め、すべてのPCRが終了し、結果を判定するまで長時間を要する。偽陰性、偽陽性により無用な混乱を生じさせないためにも複数のPCR検査が必要であり、感染研ではリアルタイムPCRおよびコンベンショナルPCRを同

表. 国立感染症研究所ウイルス第一部で準備している一類感染症等の検査法

	エボラ出血熱	マールブルグ病	ラッサ熱	クリミア・コンゴ出血熱	南米出血熱のうち、アルゼンチン出血熱	天然痘
ウイルス分離	○	○	○	○	○	○
RT-PCR/PCR	◎	◎	◎	◎	○	◎
抗原検出ELISA	◎	◎	◎	◎	○	×
IgG-蛍光抗体法	◎	◎	◎	◎	○	×
IgG-ELISA	◎	◎	◎	◎	◎	×
IgM-ELISA	○	○	○	◎	○	×
ウエスタンブロット	○	○	○	○	○	×

◎:患者検体で評価済み  
○:可能だが未評価

時に行っている。

PCR検査でエボラウイルス陽性の場合、PCR産物の遺伝子配列を決定するとともに、検体からのウイルス分離培養によりウイルスの存在を確認することが必要となる。エボラ出血熱と確認された患者の検体は感染研村山庁舎のBSL4施設内で取り扱われる必要がある。また、ウイルス分離培養検査、および、エボラウイルス感染患者の経過を追った検査についても同様である。さらに、患者が回復した場合、分離培養検査等を実施して、患者の体液中に感染性ウイルスが存在しないことを確認することが求められ、患者の退院のための重要な指標となる。また、患者の家族、接触者の追跡調査が感染拡大防止に必須となる。

**ウイルス性出血熱診断法の評価**

エボラ出血熱などのウイルス性出血熱の遺伝子検査には、感染研ウイルス第一部で開発したPCRプライマー、あるいは、文献等で公表されているPCRプライマー、PCR条件等をさらに至適化されたものを用いている。また、血清学的診断にはそれぞれのウイルスの組換え蛋白質を抗原とした抗体検出法(ELISA、蛍光抗体法)を用いている。それぞれのウイルスの抗原に対するモノクローナル抗体も独自に作製し、これらを用いたウイルス抗原検出ELISAも開発済みである。現在、感染研で実施可能なウイルス性出血熱の診断法を表にまとめた。

現在、BSL4施設の基準を満たした施設が感染研村山庁舎に設置されているものの、いまだBSL4施設として指定されておらず、エボラウイルス、マールブルグウイルス等の一種病原体の保持、使用も認められていない。このため、ウイルス第一部では、国外のBSL4施設が稼働している研究機関(米国CDC、英国PHE、フランスINSERM等)の協力を得て、それらの機関が有する感染性ウイルスあるいは、患者材料(血清等)を用いて、開発したウイルス性出血熱診断法の有用性を評価してきた。さらに、G7国およびメキシコが参加する世界健康安全保障グループラボラトリーネットワーク(GHSAG-LN)のウイルス性出血熱ワークショップに参加し、ウイルスRNAや血清材料の提供

を受け、これらを用いて診断技術の評価を行ってきた。

BSL4病原体そのものを保持、使用しないなど、いくつかの制約がある中で、ウイルス性出血熱の検査対応と、診断法の改良、開発が行われてきた。しかし、BSL4施設でなければ実施できない必須の検査もあることから、BSL4稼働に向けた基盤を整備する必要がある。

国立感染症研究所ウイルス第一部 福士秀悦

## <特集関連情報>

### エボラ出血熱：感染研の疫学対応

国立感染症研究所（感染研）は、日本にとって脅威となる感染症の発生を迅速に探知・解析し、拡大を阻止するための科学的知見を行政、国内外の専門家、国民に提供しており、リスク評価と解析の結果、必要に応じて、適切な対応と対策を取っている。今回の西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行に関しても、これらの役割を果たしており、本稿においては、その疫学対応の概要を提供することを目的とした。

#### IDWR「注目すべき感染症」による情報提供

2014（平成26）年5月23日に「海外の注目すべき感染症」として、西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行に関する情報を掲載した<sup>1)</sup>。また、同年8月8日に、「西アフリカ諸国におけるエボラ出血熱の流行 2014年」として疫学情報の更新とともに現時点における国内および国際社会における対応をまとめた<sup>2)</sup>。これらの情報提供によって、国内の公衆衛生担当者等に対して、エボラ出血熱の流行について注意喚起を行った。

#### リスクアセスメントの実施

平成26年8月8日に、感染研は、「西アフリカ諸国におけるエボラ出血熱の流行に関するリスクアセスメント」を公表した<sup>3)</sup>。得られた疫学的所見、ウイルス学的情報より、エボラ出血熱の発生国が限定されていること、主として患者の体液等との直接の接触により感染することなどから、症例が日本において探知される可能性は、現時点では極めて低いと評価したが、流行状況を慎重かつ継続して監視していくこと、発生国から帰国後に発熱、嘔吐、下痢等の症状が出現した場合には、その有症状者は渡航歴を事前に伝えうえて医療機関を受診するようにすることの重要性などを指摘した。

同年10月31日には、ギニア・リベリア・シエラレオネにおいて症例数の増加が継続していること、米国において医療機関における二次感染症例が発生したことを受け、リスクアセスメントを更新した<sup>4)</sup>。今回の西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行は、過去最大の規模に発展しているが、その要因はウイルスの生物学的性状の変化によるものではなく、発生国内および隣接国への感染拡大を断ち切るための十分な対策がとられていないことによること、ギニア、リベリア、

シエラレオネにおいて累計患者数の増加が続いているが、国民に対しては発生国への不要不急の渡航を控えることが勧告されていることなどから、国内でエボラ出血熱患者が発生する危険性は低いと考えられると評価した。米国の院内感染事例を受けて、特定および第一種感染症指定医療機関における、院内での患者受け入れ手順の確認、個人防護具の着脱訓練の重要性を指摘した。

#### 積極的疫学調査実施要領のとりまとめ

平成26年11月21日に、感染研は、エボラ出血熱に対する積極的疫学調査実施要領～地方自治体向け（暫定版）を公表し<sup>5)</sup>、厚生労働省（厚労省）を通じて、地方自治体等に周知がなされた。これは、エボラ出血熱の症例に対する積極的疫学調査の内容や、症例の接触者についての健康観察の方法等を明示したものであり、あわせて積極的疫学調査に携わる自治体職員の感染予防策についても言及がなされている。2015（平成27）年5月9日のWHOによるリベリアにおける終息宣言を受け、厚労省が平成27年5月11日よりリベリアに係るエボラ出血熱流行国としての対応を取りやめることとなったことに伴い、同実施要領についても一部修正が加えられた<sup>6)</sup>。

#### 自治体向け研修会の実施

平成26年度厚生労働科学研究費補助金により、同年11～12月にわたり全国8カ所、感染研感染症疫学センターが中心となり、特定および第一種感染症指定医療機関の感染管理認定看護師や、感染研実地疫学専門家養成コースの研修員と修了生の協力も得て、エボラ出血熱の基礎知識と積極的疫学調査実施要領、感染防御の基礎、個人防護具の着脱等について、自治体向けのエボラ出血熱対応研修会を実施した。関連の資料はとりまとめて地方自治体に冊子として配布するとともにウェブサイトにおいて公表をしている<sup>7)</sup>。

#### WHOを通じた疫学調査派遣

平成26年10月～平成27年5月までの期間に、日本政府は、WHOを通じて、感染研疫学センター職員4名を西アフリカに派遣し、それぞれが約6週間、現地において疫学とサーベイランス業務支援にあたった（本号7ページ参照）。

#### 参考URL

- 1) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/alphabet/mers/2187-idsc/idwr-topic/4680-idwrc-1419.html>
- 2) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/1095-disease-based/a/viral-hemorrhagic-fever/ebora/idsc/idwr-topic/4902-idwrc-1430.html>
- 3) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/1094-disease-based/a/viral-hemorrhagic-fever/ebora/idsc/4905-ebola-ra140808.html>
- 4) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/vhf/>

ebora/1094-idsc/5127-ebola-ra141031.html

5) <http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/ebola/1121.pdf>

6) <http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/ebola/150515.pdf>

7) <http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/ebola/ebola20150325.pdf>

国立感染症研究所感染症疫学センター

#### <通知>

#### 平成27年度インフルエンザHA ワクチン製造株の決定について

健発0508第1号

平成27年5月8日

各都道府県知事殿

厚生労働省健康局長

生物学的製剤基準（平成16年3月30日厚生労働省告示第155号）の規定に係る平成27年度のインフルエンザHA ワクチン製造株を下記のとおり決定したので通知する。

なお、平成27年度より4価のインフルエンザHA ワクチンを導入する。

また、ワクチンの安定供給について、今後ともご配慮願いたい。

記

#### A 型株

A/カリフォルニア/7/2009(X-179A) (H1N1)pdm09

A/スイス/9715293/2013(NIB-88) (H3N2)

#### B 型株

B/ブーケット/3073/2013(山形系統)

B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)

#### <速報>

#### 南米から帰国後にチクングニア熱と診断された3例

チクングニア熱は蚊が媒介するウイルス感染症であり、本邦では四類感染症および検疫感染症に指定されている。アフリカ起源の疾患と考えられるが、2005年にコモロ諸島でアウトブレイクが発生して以来、南アジア、東南アジア、オセアニアに拡大し、世界的な流行を示している。2013年12月からアメリカ大陸でも流行が起こっており、北米・中米・南米を合わせて100万人以上の感染者が出ていると推計されている<sup>1)</sup>。国立国際医療研究センターでは2014年10月～2015年2月までに3例の南米からの輸入チクングニア熱症例を診療しており、疫学的に重要と考えられるため報告する。

症例1: 症例は特に基礎疾患のない40代日本人男性、主訴は左膝関節痛であった。2014年8月末～10月10日

までトリニダード・トバゴ、ガイアナ、スリナム、ジャマイカ、ベリーズに出張していた。ガイアナ滞在中の9月7日に蚊に刺されたことを自覚しており、9月11日から発熱、関節痛、頭痛があり、現地の病院を受診したが対症療法のみで経過観察されていた。発熱、頭痛は1週間ほどで消退したものの、その後も倦怠感、左膝および両側踵の疼痛が持続するため国立国際医療研究センターを受診した。来院時、バイタルサインに異常はなく、膝関節および両足関節に関節炎の所見はみられなかった。その他、特記すべき異常所見は認めなかった。血液検査上も白血球やCRPを含め異常所見はなかった。1週間続く発熱の後に遷延する関節痛と、南米での流行状況からチクングニア熱を疑い、国立感染症研究所（感染研）ウイルス第一部に抗体検査を依頼したところ、チクングニア熱IgM陽性であり、チクングニア熱と診断した。関節痛症状はその後も続いたものの、2週後には改善がみられた。

症例2: 症例は高血圧症のため加療中の40代コロンビア人女性、主訴は全身の関節痛であった。2014年10月13日～11月22日までコロンビアのボゴタに帰省していた。10月22日に発熱と関節痛が出現し、現地の病院を受診し Dengue 熱と診断された。なお、コロンビアに住む患者家族は別の現地病院でチクングニア熱と診断されたという。日本に帰国後も関節痛が遷延するため近医を受診し、精査のため当院に紹介受診となった。当院来院時、バイタルサインおよび身体所見に特記すべき所見はなく、血液検査上もCK 205 U/lと軽度上昇を認めるのみであった。チクングニア熱が疑われ、感染研ウイルス第一部に検査を依頼したところ、チクングニア熱IgM陽性であり、チクングニア熱と診断した。関節痛に対しロキソプロフェンを処方し、関節痛症状は速やかに改善した。

症例3: 症例は特に基礎疾患のない50代コロンビア人女性、主訴は発熱と関節痛であった。2014年12月20日～2015年1月5日までコロンビアのモンテリアに帰省していた。日本帰国後の1月5日より全身関節痛、下痢、倦怠感が出現した。また、翌日から40°Cの発熱があり、関節痛も増強したため1月8日に近医を受診し、1月9日に精査加療目的で当院に紹介となった。来院時、発熱はなく、その他バイタルサインに異常はなかった。身体所見では、両手関節、両第3指PIP・MCP関節、右膝関節、両第1趾MTP関節に圧痛を認め、両手関節と右膝関節には腫脹もみられた。血液検査では白血球が2,220/ $\mu$ lと減少しており、CRP 3.46mg/dlと上昇していた。チクングニア熱が疑われ、感染研ウイルス第一部に検査を依頼したところ、PCR検査でチクングニアウイルス遺伝子が検出され、チクングニア熱と診断した。1週間後の再診時には臨床症状はすべて消失していた。

チクングニア熱はトガウイルス科アルファウイルス



属に属するチクングニアウイルスによる蚊媒介性感染症であり、ネッタイシマカ、ヒトスジシマカなどが媒介する<sup>2)</sup>。潜伏期間は3～12日(通常3～7日)であり、発熱・頭痛・筋肉痛・関節痛・発疹を特徴とする。症状はデング熱と似ているが、チクングニア熱の方がデング熱よりも急性期の関節痛が強く、症例1, 2のように関節痛・関節炎が遷延することがあるのが特徴である。また、血液検査上はデング熱に比べて白血球減少・血小板減少が目立たない。これまで本邦の輸入チクングニア熱は、東南アジアや南アジアからの輸入例が大半を占めていたが、2013年末からのアメリカ大陸での大流行に伴い、本3症例のようにアメリカ大陸からの輸入例の増加も懸念される。診断はPCRまたは抗体検査による。症例3ではPCRによってチクングニアウイルス遺伝子が検出されており、ウイルス血症の状態であった。

発症時日本は冬季であり、ヒトスジシマカは活動期ではなかったが、ヒトスジシマカ活動期にウイルス血症の状態で刺咬されれば、国内でもヒト-蚊-ヒトのサイクルが生まれ、2014年のデング熱の国内流行のように<sup>3)</sup>、チクングニア熱の流行がみられる可能性がある。厚生労働省が策定している「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」は、デング熱だけでなくチクングニア熱も対象疾患として扱われている。チクングニアウイルスはヒトスジシマカで増殖しやすいとされており、日本のような温帯ではデング熱よりも定着しやすいと考えられている。2007年にはイタリアでのアウトブレイクも報告されている<sup>4)</sup>。国内での流行を防ぐには、渡航者に対する防蚊対策についての啓発や、海外で感染し国内に輸入されたチクングニア熱患者を早期に診断し、速やかに防蚊対策を徹底することが重要である。

#### 参考文献

- 1) CDC, Chikungunya in the Americas [Page last updated: January 13, 2015]  
<http://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>
- 2) Staples JE, *et al.*, Clin Infect Dis 2009 Sep 15; 49 (6): 942-948
- 3) Kutsuna, *et al.*, Emerg Infect Dis 2015; 21 (3): 517-520
- 4) Vazeille M, *et al.*, Acta Trop 2008 Feb; 105 (2): 200-202, Epub 2007 Oct 12

国立国際医療研究センター

国際感染症センター

忽那賢志 加藤康幸 竹内 廉 福井悠人  
古川恵太郎 的野多加志 山元 佳  
藤谷好弘 馬渡桃子 竹下 望  
早川佳代子 金川修造 大曲貴夫

#### <国内情報>

#### 漬物石による外傷後に発症し膿汁より破傷風菌が分離された破傷風の1例

破傷風は偏性嫌気性のグラム陽性桿菌である *Clostridium tetani* の感染により強直性痙攣を中心としたさまざまな神経症状をきたす疾患である。今回、我々は患者の創部培養から毒素産生性の *C. tetani* を同定し、破傷風の確定診断に至った症例を経験したので報告する。

症例：86歳男性

主訴：食事摂取不良

現病歴：受診前日からあごのこわばりを自覚。受診当日朝からの食事摂取不良のため受診。受診1週間前に右第4指を漬物石で挟み放置していたという病歴から破傷風を疑われ緊急入院となった。

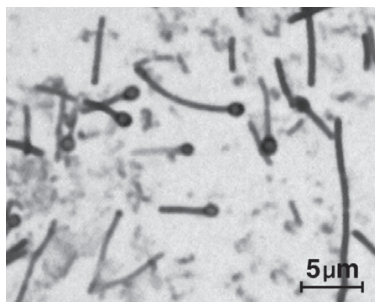
既往歴：肺結核(40代)、胃がん、高血圧

入院時の身体所見：意識清明、歩行可能、血圧183/90 mmHg、脈拍86回/分、酸素飽和度97% (室内気)、呼吸回数12回/分、体温36.6°C、開口2横指程度、項部硬直あり、呼吸音左右差なし、ラ音なし、右第4指に発赤腫脹あり

入院時検査所見：CPK 232 IU/l、白血球7,200/ $\mu$ l、CRP 0.08 mg/dl、頭部CTに異常所見なし、右第4指末節骨遠位端にレントゲンで骨折線あり

臨床経過：受傷歴と臨床所見から破傷風2期と診断。抗破傷風ヒト免疫グロブリン4,500単位を静注し、沈降破傷風トキソイド0.5 mlを筋注、ペニシリンG400万単位6時間ごとの静脈内投与を開始。右第4指を切開排膿し、洗浄した。同部からの膿における培養検査で *C. tetani* が分離同定され、破傷風の確定診断を得た。入院3日目に呼吸困難、後弓反張を生じたため、ミダゾラム、硫酸マグネシウムの持続静脈内投与を開始、気管挿管下での人工呼吸管理を行い、入院18日目に気管切開した。以後、開口障害や頸部、四肢の硬直もしだいに改善し、歩行可能となったが、嚥下障害が残存したため入院38日目に転院し、リハビリテーションを継続する方針となった。

微生物学的検査：膿検体をクックドミート培地で増菌培養するとともに、変法GAM寒天培地(日水製薬)、ブルセラHK/RS寒天培地(極東製薬)、5%羊血液寒天培地(日本BD)に塗布し、嫌気的条件下で培養を行った。48時間培養後、変法GAM寒天培地上に遊走性のコロニーを検出し、グラム染色で確認したところ、端在性の芽胞を有するグラム陽性桿菌が含まれていた。このコロニーから上述の培地で2回純培養化を試み、最終的に純培養できた菌を質量分析装置によって解析したところ、*C. tetani* と同定された。同時に行われた、嫌気性菌用同定キットRap ID ANAII 使用による検査においても、*C. tetani* という同定結果であつ



(聖マリアンナ医科大学病院臨床検査部 大柳忠智撮影)

図. 分離された破傷風菌株における芽胞染色 (Wirtz法) 像

た。純培養した本菌の芽胞染色所見 (図) を示す。分離された *C. tetani* 菌株の毒素産生性の検討は、行政検査で行われた。分離菌株をクックドミート培地で培養し、その上清についてマウスを使った破傷風毒素原性試験を行ったところ、破傷風毒素が検出された。さらに本分離菌株より抽出した DNA を用いた PCR 検査により、破傷風毒素遺伝子が検出された。

本症例は糠床を扱っていた際の漬物石による外傷が感染経路として疑われたため、この時扱っていた「糠味噌」を入手し、破傷風菌の分離が試みられたが、検出には至らなかった。

#### 考 察

破傷風は、創傷部位から芽胞として体内に侵入後発芽した *C. tetani* (破傷風菌) が産生する神経毒素 (破傷風毒素) により、数日～数週間の潜伏期を経て開口障害、嚥下障害から後弓反張などの全身症状へ移行する疾患である。熱や酸素に強い芽胞は広く土壤中に常在するといわれているが、本症例では屋内での受傷 (漬物石) による感染の可能性が示唆された。

破傷風患者はワクチン接種を受けていない世代である高齢者に多い上、高齢者の死亡率が高いことから、汚染創を有する高齢者あるいはワクチン未接種者の開口障害、項部硬直症例では破傷風を積極的に疑い、迅速に治療を開始することが重要である。

破傷風菌は好気環境で死滅することや、臨床診断に基づき培養検体採取前に抗菌薬投与が行われることが多いため、菌の分離培養は困難といわれている。本症例では抗菌薬開始前の創部膿の採取により破傷風菌の同定ができ、確定診断に至ったことが、その後の治療方針の決定、迅速な回復につながったと考える。

聖マリアンナ医科大学病院

救命救急センター 柳井真知

感染制御部 竹村 弘 高木妙子 國島広之

臨床検査部 大柳忠智 積田奈津希

#### <国内情報>

#### 平成26年5月に実施した病原体サーベイランス等に関する調査より

#### －地方衛生研究所における検査実施体制について

#### 背 景

・地方衛生研究所 (以下地衛研) は、公衆衛生に関連する調査研究、試験検査、研修、情報発信の中核機能を有する地方自治体に設置された試験研究機関である。

・病原体検査では核酸検出による迅速診断手技は広く普及しているが、偽陽性/偽陰性防止のために、検査の質の管理、機器などの保守管理、新技術導入の研修、等の取り組み強化が必要である。

・また、季節性インフルエンザに代表される病原体収集は、ワクチン株選定、耐性株監視等で依然として大きな意義があり、病原体分離等の技術を一定レベル維持しなければならない。

・かかる背景から2014 (平成26) 年1月30日以降の感染症部会の議論において病原体に関する情報収集体制の強化について提言がなされたところである。

・今後の施策の参考とするため、「病原体サーベイランス等に関する調査について」(平成26年5月15日厚生労働省結核感染症課事務連絡) により地方自治体および地衛研の協力を得てアンケート調査を実施した。

・第187回臨時国会にて成立した感染症法一部改正案には、これら感染症部会提言・厚生労働省アンケート結果も反映された。

・今般、アンケートのうち検査実施体制に関する回答の一部についてとりまとめと考察を行った。

#### 1. 地衛研の施設の現状

病原体検査におけるバイオセーフティ対応を確認したところ、汚染区と非汚染区は、ほとんどの機関 (73/75) で物理的に区別されていた。次いで病原体遺伝子検査施設の状況について、試薬調製場所を、PCR 反応等核酸増幅を行う場所と物理的に部屋として区別している機関は68%、専用キャビネット等で区別している機関は28%であった。

専用の部屋の確保は対応困難な場合もあり、そのような場合は、検査時の動線の工夫や、偽陽性防止のための対応 (内部精度管理等) を行っていると回答した地衛研も多かった。

#### 2. 技術研修

2009～2013 (平成21～25) 年度の研修種別ごとの実績は、1～2日程度の短期講習 (希少感染症、運搬搬送講習) への参加自治体数に比べ、数週にわたる長期技術研修 (ウイルス・細菌研修および新興再興感染症技術研修) への参加は少ない (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/5684-pr4242.html> 図1 参照)。

このことは、自治体側の研修負担、検査体制(少人数の場合長期間の参加は困難)、受け入れ施設における実習用設備のキャパシティ(国立感染症研究所の場合、1回につき約20~30人が限度)、等の要因が反映していると考えられる。検査職員の人事異動が数年ごとの自治体が多いこと、他方検査では常に新たな技術が導入されることを踏まえ、教育・研修は重要である。必要性に応じた各種短期研修を企画開催するメカニズムを検討すべきかもしれない。

3. 試薬等の管理の状況について

標準作業書(SOP)を作成している機関は12%(9/75)、SOPは作成していないが、すべて、あるいは一部の試薬ごとに必要な事項を表示させ、適切に管理していると回答した機関が71%(53/75)であった(<http://www.nih.gov/jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/5684-pr4242.html> 図2参照)。検体および検査に使用する試薬を保管する冷蔵庫等の温度記録状況についての回答は、すべて記録している、一部記録している、記録していない、の順で、20%(15/75)、55%(41/75)、25%(19/75)であった。

以上の結果より、問題が生じた際に追跡が可能(traceability)なようにSOPを整備し、かつ機器の温度記録を行っている機関は地衛研全体の2割弱と考えられる。

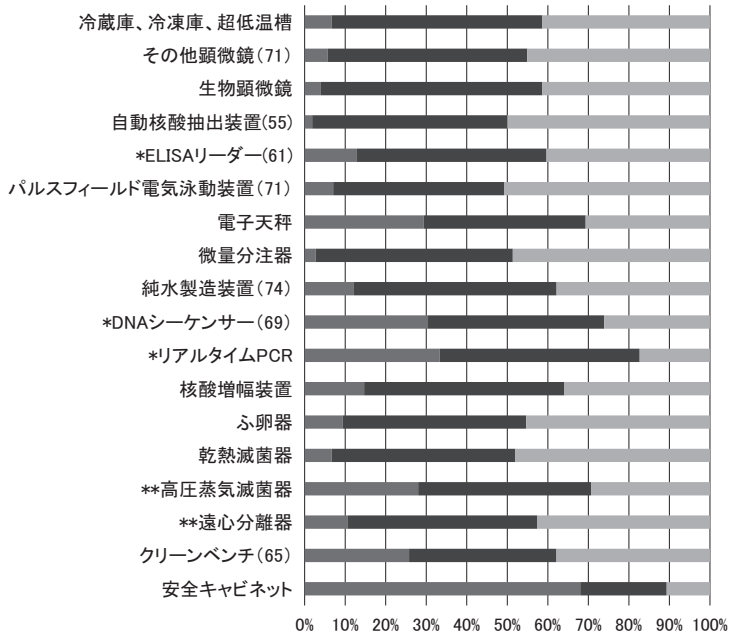
病原体検査の信頼性確保のためには、温度管理システム、SOP、記録台帳等、万一問題が生じたときの追跡可能な記録システムの構築が望まれる。ただ、現状として少人数で多種類の病原体検査を行っている地衛研も多いため、病原体検査の質確保に向け、効率的かつ持続可能な方法は、検討課題である。

4. 検査機器等の保守管理状況および保守管理に関する予算措置について(図)

回答を得た75機関の安全キャビネットの保有台数は平均4.8台であった。68%(51/75)の機関が保守管理を目的として個別に予算を計上しているが、11%(8/75)は保守管理を目的とする予算を計上しておらず、また、検出もできていないと回答した。

一方、安全キャビネット以外の機器の保守に関しては、十分な予算措置をしておらず、不具合が生じたときに修理を依頼している実態が明らかになった。病原体の迅速診断に用いられるリアルタイムPCR装置の保有は平均2.4台/機関、シーケンサーは平均1.3台(保有していないところは75機関のうち6カ所)であるが、いずれも保守契約費は高額であり、予算措置はないとの回答は、それぞれ13、18機関であった。

これらの遺伝子解析機器は迅速診断に必須であるため、精度を維持するための定期保守コスト、修理、試



■ 保守管理を目的として個別に予算を計上している  
 ■ 個別に予算を計上していないが、必要に応じて検出している  
 ■ 保守管理を目的として予算を計上しておらず、また、検出もできていない  
 当該機器を保有していない施設の場合は( )内に施設数を記載

\*設置管理医療機器  
 \*\*労働安全衛生規則による定期自主点検

図. 地方衛生研究所の検査機器保守管理状況

薬更新のための予算確保が必要である。

5. 外部精度管理調査(EQAS)参加状況

国際機関、欧米などでは病原体検査の信頼性確保のためにEQASが普及しつつある。わが国では法令に則り、臨床検査、食品衛生、水道、環境分野等で実施されているが、感染症分野では限定的である。地衛研が参加したEQASは、細菌検査では、89%(67/75)が過去調査に参加したと回答した。厚生労働科学研究班で実施しているインフルエンザウイルスEQASにも95%(71/75)参加しており、関心の高いことを示している。しかし、ウイルス検査においては、これまで研究ベースで実施されており、恒久的な実施体制を整備することが必要である。

6. まとめ

・地衛研における病原体検査の実施体制を把握するためアンケート調査を行った。

・感染症法が対象とする病原体検査は多岐にわたるため、長期間の網羅的な研修が望まれるが、自治体内の人員配置、予算等の事情により、実際の参加は困難である。このため既存のスキームのほかに、短期間の特定分野の研修を充実させ、これらを併用することが検討課題である。

・病原体検査に必要な試薬、標準品の管理は、万一問題が生じた場合に備え、追跡可能な体制を整備することが望まれる。

・検査に必要な機材保守管理は、十分な予算措置が



取られておらず、平時から維持管理の措置が図られるべきである。特に遺伝子解析用機器等は検査の信頼性を担保するためにも配慮すべきである。

・病原体検査の信頼性確保に向けた外部精度管理、内部精度管理の実施体制の整備が重要である。

・今般の感染症法改正では、都道府県知事等による病原体検査が明文化されており、2016（平成28）年4月施行に向け、省令並びに病原体検査指針（仮題）にて検査の質確保の取り組みについて示されることとなっている。

国立感染症研究所 吉田 弘  
厚生労働省健康局結核感染症課  
伊藤俊之 梅木和宣 中嶋健介

### <外国情報>

#### 犬-ヒト-ヒトの感染伝播の可能性が考えられた肺ペストのアウトブレイク、2014年7月——米国・コロラド州

2014年7月8日、米国コロラド州公衆衛生環境部（CDPHE）の研究室は、肺炎で入院した患者Aの血液検体からペスト菌（*Yersinia pestis*）を検出した。患者Aは生来健康な男性であり、6月28日に熱と咳を発症し、24時間の間に症状が悪化し血痰がみられたことから、地域の病院に入院した。6月30日採取の血液検体からはグラム陰性桿菌が検出され、病院の自動細菌同定検査装置で *Pseudomonas luteola* と同定されていた。その後6日間の間に患者Aの呼吸状態が悪化したことから他院に転送され、気管内挿管がなされた。症状の重篤さと、先に *Y. pestis* が *P. luteola* と誤同定された報告もあったことから、分離検体はCDPHEの研究室に搬送され、*Y. pestis* の確定に至った。患者Aはレボフロキサシンおよびストレプトマイシンを含む広域スペクトラムの抗菌薬の投与を受け、23日間の入院の後に回復した。

Tri-County 保健部局（TCHD）により、患者家族への聞き取りと、患者との接触者調査がなされた。6月24日に患者Aの飼い犬（アメリカン・ピット・ブル、2歳雄）が発熱、顎の強直、流涎、右前肢運動失調を発症し、動物病院に一晚入院した後、呼吸困難と咯血を呈し、安楽殺されていた。この間、患者Aには犬との濃厚接触があった。当該犬を剖検したところ、狂犬病は否定されたが、胃および肺からの出血が認められた。なお、臓器の病理組織学的検査は患者Aにより拒否されていた。患者Aのペストとしての確定診断後に改めて検査したところ、肝臓および肺組織において、PCRによる *Y. pestis* 遺伝子検出陽性を示し、*Y. pestis* も分離された。

6月24～25日に当該犬と接触のあった動物病院職員である女性患者Bは、6月30日に発熱と咳により発症

（7月5日時点では肺炎の診断）し、女性患者Cは7月4日に発熱、悪寒、筋肉痛、疲労で発症（後に胸部圧迫感および咳）した。その後、患者Bは痰検体を用いたPCRとペア血清により、患者Cはペア血清により、*Y. pestis* が陽性の診断となった。患者Dは、患者Aと濃厚接触のあった女性であり、7月4日に胸部圧迫感、呼吸困難、発熱により発症した（後に肺炎の診断）。患者Dは6月25日に犬の死骸を取り扱っており（その際、犬の血液が一滴、手にかかった）、6月29～30日に血痰を伴う咳を呈している患者Aとの濃厚接触があった。ペア血清により *Y. pestis* の診断となった。患者B～Dはいずれも抗菌薬投与で回復した。

TCHDは各患者に対する潜在的な曝露について精査し、疾患の伝播リスクに対する環境評価を行った。犬およびヒト患者4名との接触者は計114人に上り（動物病院関係36人、医療機関関係58人、個人の接触者20人）、抗菌薬の予防投与が88人に対して、健康観察が26人に対して勧奨された。7月9日の環境調査では、患者Aの所有地では、野生動物はウサギのみが目撃された。また、プレーリードッグの居住跡はあったものの、地域からは2013年10月に野生のプレーリードッグの居住コロニーは駆逐されていた。

その後、新規の患者は報告されていない。

本事例において、肺炎患者のうち1人は、患者Aからのヒト-ヒト感染の可能性があり、これは米国では1924年以来、初めての例となる。この事例で強調されることとしては、1) ペストが報告されている地域では、犬を含む家庭で飼育している動物が病気になった場合には、ペストを鑑別診断として検討する必要があること、2) *Y. pestis* のような稀な細菌を同定する際には、自動細菌同定検査装置には誤同定を含め限界があること、3) 病院の検査室は自動細菌同定検査装置の誤同定の可能性について認識する必要があること、臨床医は、患者から *P. luteola* が分離され、臨床症状が合致する場合はペストを疑う必要があること、4) 患者が抗菌薬を服用している場合には、軽度のペストの症状に留まっている可能性があること、が挙げられる。

\*ペストは稀な動物由来感染症ではあるが、米国ではプレーリードッグなど野生のげっし目が自然宿主として保菌しており、その生息地域であるニューメキシコ、アリゾナ、コロラド、カリフォルニア州などで毎年8例ほどの患者が報告されている。ネズミノミによる媒介、感染動物への直接接触により感染するが、本事例の犬以外に、ネコからヒトに感染した事例も報告されている。

(CDC, MMWR 64 (16): 429-434, 2015)  
(抄訳担当: 感染研・砂川富正, 有馬雄三, 今岡浩一)

Notifiable diseases of the Infectious Diseases Control Law revised on May 21, 2015 .....	95	Ebola hemorrhagic fever: Japan's medical community's response.....	108
Ebola virus and Ebola virus disease .....	96	Ebola hemorrhagic fever: National Institute of Infectious Diseases's contribution to laboratory diagnosis .....	109
Epidemiology of Ebola virus disease in West Africa .....	96	Ebola hemorrhagic fever: National Institute of Infectious Diseases's contribution to epidemiologic response.....	111
Clinical care of Ebola virus disease patients: Experience from Liberia .....	98	Notice from Ministry of Health, Labour and Welfare: influenza virus strains to be included in the influenza HA vaccine in Japan, 2015/16 season .....	112
Ebola virus disease: Experience from deployment to Sierra Leone .....	99	Three patients diagnosed with chikungunya fever after returning from South America, October 2014-February 2015.....	112
Molecular epidemiology of Ebola virus .....	100	Isolation of <i>Clostridium tetani</i> from purulent exudates of a crush injury caused by a weight stone used for pickling .....	113
Ebola virus disease: Current status of vaccines and therapeutics development .....	101	Laboratory practice/infrastructure of prefectural and municipal public health institutes (PHIs) –summary of a pathogen laboratory diagnosis survey conducted in May 2014 .....	114
Preventing spread of Ebola virus disease: The international community's response strategy .....	103		
Imported Ebola hemorrhagic fever cases: Response measures taken and challenges identified .....	104		
Preparedness for and countermeasures against Ebola hemorrhagic fever in Japan.....	106		

## &lt;THE TOPIC OF THIS MONTH&gt;

**Ebola hemorrhagic fever in West Africa, as of May 2015**

Ebola hemorrhagic fever is one of the viral hemorrhagic fevers that include Lassa fever, Marburg disease and Crimean-Congo hemorrhagic fever. More recently, it is being called Ebola virus disease (EVD), as it is not always associated with hemorrhage. Ebola virus's genome is a single-stranded RNA with negative polarity. It belongs to the genus *Ebolavirus*, family *Filoviridae*; five species, *Zaire*, *Sudan*, *Bundibugyo*, *Tai Forest*, and *Reston* are known, among which *Zaire ebolavirus* is considered the most virulent and a causative agent of the present Ebola hemorrhagic fever outbreak in West Africa (see pp. 96 & 100 of this issue).

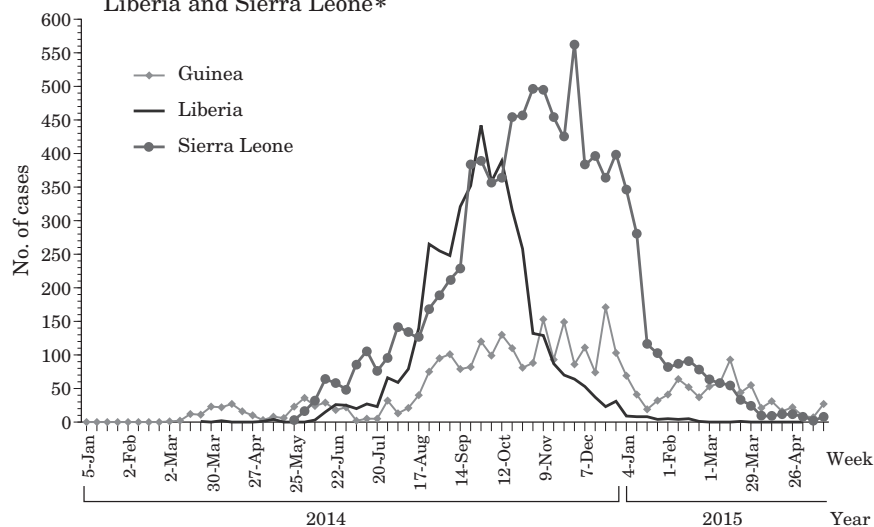
Ebola hemorrhagic fever was first reported from Sudan and the Democratic Republic of Congo (former Zaire) in 1976. The natural reservoir of Ebola virus is wild animals, such as bats. Human outbreaks begin with the index case having contact with the infected animals' body fluids, subsequently spreading from person to person through the patients' blood or body fluids. Incubation period is 2-21 days. Cases remain non-infectious during the incubation period. Typically, the disease starts with sudden fever, profound malaise, myalgia, headache and throat pain, which is followed by vomiting, diarrhea, rash, liver and renal dysfunctions, with a bleeding tendency. Treatment is supportive, such as provision of intravenous fluids (see pp. 98, 101 & 108 of this issue).

**Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Africa**

Since 1976, nearly 30 Ebola hemorrhagic fever outbreaks have been reported, mostly from Central Africa, such as Uganda and the Democratic Republic of Congo. During 1976-2013, the median number of patients per outbreak was 44 (range 1-425) and that of deaths 29 (range 1-280). The duration of the epidemics was from several weeks to ~4 months (see p. 96 of this issue).

Since cases of Ebola hemorrhagic fever from Guinea in West Africa were reported to the World Health Organization (WHO) in March 2014, the outbreak expanded to neighboring Sierra Leone and Liberia, and became the largest Ebola hemorrhagic fever

Figure. Confirmed weekly Ebola virus disease cases reported from Guinea, Liberia and Sierra Leone\*



\* WHO Ebola Situation Report - 20 May 2015 (<http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-reports>)  
Guinea (Patient database), Liberia (Situation report, as of 6 May 2015), Sierra Leone (Patient database up to 1 May 2015, Situation report from 8 March 2015)

(Continued on page 94')

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

outbreak ever experienced (see p. 96 of this issue). The index case is believed to have been a two-year-old child that became ill in December 2013. As of 20 May 2015, a total of 26,969 patients (including probable and suspected cases) and 11,135 deaths were reported to WHO; 3,635 (2,407 deaths) were from Guinea, 10,666 (4,806 deaths) from Liberia, and 12,632 (3,907 deaths) from Sierra Leone. The number of new infections peaked in the latter half of 2014 and have declined in 2015 (Figure). As of 20 May 2015, Guinea and Sierra Leone reported around 10 new cases per week, considerably lower than 100 cases per week during the peak period. Liberia was declared free of Ebola transmission on 9 May 2015 (see p. 96 of this issue).

**Suspected transmission route:** As with previous Ebola hemorrhagic fever outbreaks, the 2014 epidemic likely began with animal-to-human transmission. The virus then spread to multiple persons through infected patients' blood and body fluids, infected corpses and the water used for cleansing corpses during traditional burial rituals. Through repetition of such practices, transmission was amplified (see pp. 96, 99 & 100 of this issue). In addition, in the three West Africa countries, medical facilities also became sites of transmission, as implementing sufficient infection prevention and control measures were challenging (see pp. 98 & 99 of this issue). Importations of Ebola hemorrhagic fever patients from West Africa have been reported from Nigeria, Senegal, Mali, the USA, Spain, UK and Italy, as of 14 May 2015. However, all of them were able to break the transmission chain by implementing appropriate measures, such as isolation of confirmed or suspected Ebola hemorrhagic fever patients and quarantine of those who had history of contact with Ebola hemorrhagic fever patients (see p. 104 of this issue).

**Sex and age:** Majority of patients were 15-44 years of age in all three West African countries. Incidence per 100,000 population within the age groups of 0-14 years, 15-44 years and  $\geq 45$  years were, respectively, 11, 39 and 53 in Guinea; 33, 120 and 132 in Liberia; and 79, 211 and 279 in Sierra Leone. Sex differences were not observed (see p. 96 of this issue).

#### **Prevention and control measures**

Given the transmission route of Ebola hemorrhagic fever, standard prevention and control measures against contact infections are important. Minimizing contact with infected corpses, appropriate isolation and care of Ebola hemorrhagic fever patients, tracing contacts of confirmed Ebola hemorrhagic fever patients and their quarantine can break the transmission chain (see p. 103 of this issue). Vaccines and therapeutics are under development but none of them have been approved for clinical use (see p. 101 of this issue).

The international community, in coordination with the three affected West African countries, took systematic actions to prevent the spread of the Ebola epidemic. WHO declared a "Public Health Emergency of International Concern" and played a leading role in public health actions against Ebola. Many countries, including Japan, dispatched experts to the three African countries via WHO (see pp. 98, 99, 108 & 111 of this issue). In September 2014, the United Nations launched the UN Mission for Ebola Emergency Response (UNMEER) and coordinated the support activities of UN agencies and partners (see p. 103 of this issue).

#### **Laboratory Diagnosis in Japan**

In Japan, Ebola hemorrhagic fever is a category I infectious disease under the Infectious Diseases Control Law (see pp. 95 & 106 of this issue). Physicians who have made the diagnosis of Ebola hemorrhagic fever shall immediately notify the case (see <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/36/424/de4241.pdf> for notification criteria).

"Suspected cases" are defined as "cases diagnosed as such by physicians based on such information as clinical manifestations, travel history to Ebola virus endemic countries, and contact history with Ebola hemorrhagic fever patients". Suspected cases are sent to medical institutions designated for specified infectious diseases (see pp. 106 & 108 of this issue) for isolation. The blood specimens are immediately sent to the National Institute of Infectious Diseases (NIID) for Ebola virus genome detection. NIID conducts several Ebola virus genome tests at the same time: real-time PCR & conventional PCR targeting at the L gene and the conventional PCR targeting at the NP gene (see p. 109 of this issue). As of May 2015, those with high fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) who have stayed in Guinea or Sierra Leone in the past 21 days or those who are feverish with a history of contact with viral hemorrhagic fever patients' body fluids in the past 21 days, are defined as viral hemorrhagic fever-suspected patients (Notice by Director, Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Health Service Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare [Ken-kan-hatsu 0511 No.2]). From 27 October 2014 to 19 May 2015, seven suspected cases were reported; all of them were negative for Ebola virus genome test (see pp. 108 & 109 of this issue).

#### **Measures to be taken**

Although incident cases of Ebola hemorrhagic fever patients in the three West African countries have been decreasing as of May 2015, the three West African countries and the international community need to maintain their vigilance until the end of the outbreak is definitively confirmed. In addition, to be better prepared for cases of viral hemorrhagic fever, including Ebola hemorrhagic fever, there is a need to maintain laboratory diagnostics and infrastructure (see p. 109 of this issue).

---

*The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.*

**Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases**  
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111