

課題番号 : 26指101

研究課題名: 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

主任研究者名: 大曲 貴夫

分担研究者名: 大石 和徳

キーワード : 感染症危機管理、アウトブレイク、新興再興感染症

研究成果 :

【要旨】2015年度(2年目)は、国内医療機関等における感染症の集団発生の予防・初期探知・対応について複数回専門家を派遣し、中東呼吸器症候群(MERS)の韓国でのアウトブレイク、ジカウィルス感染症という国際的感染症危機に対して疑似症患者診療、疑似症患者受け入れ施設への専門家派遣、医療従事者・一般向けの情報提供を行った。その過程で派遣の必要性を判断するためのリスクアセスメントシート、派遣時活動規定を作成した。感染症集団発生時の緊急対応方法についてスウェーデンのLinköpings 大学病院、およびEuropean Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)を訪問し調査した。人材育成のための第3回医療疫学講習会を開催した。また社会的活動としてWORLD ANTIBIOTIC AWARENESS WEEKへ参加した。

2年目には専門家派遣と調査、情報提供を中心に本研究本来の活動が軌道に乗った。3年目には、今後協力要請数増加を見越してリスクアセスメントに基づく専門家派遣の決断、非派遣時の当センターでのフォロー、および外部専門家の紹介体制整備に取り組む。また政府の国際的に脅威となる感染症対策では本研究事業について記載があるため、将来的に公的事業につなげるべく、派遣内容を成果としてまとめ本邦における同様の公的事業のニーズを明らかにしたい。

#### 【研究内容一覧】

1. IRS (専門家派遣) : 以下の外部医療機関・行政機関の依頼を受けて疫学調査および感染対策指導目的に専門家を派遣した: 1) 広島県の医療機関における *H. cinaedi* 感染アウトブレイク事例、2) 都内医療機関 A における多剤耐性緑膿菌アウトブレイク、3) 都内医療機関 B における多剤耐性緑膿菌アウトブレイク、4) 某国の国立小児病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌アウトブレイク (WHO 西太平洋オフィスの依頼)、5) 都内医療機関における MERS 疑似症対応、6) 神奈川県内でのジカウィルス感染症例の臨床的対応に関する支援。
2. 新興再興感染症対応 : 2015年5月の韓国での MERS アウトブレイク以降、MERS 疑似症例を4例受け入れ診療を行った。また熊本県庁の要請を受け同県の感染症指定医療機関を集めた対策会議に専門家を派遣した。ジカウィルス感染症: 世界的なジカウィルス感染症の流行を受けて、ジカウィルス感染症のファクトシートおよび妊婦向けリーフレットを作成した。後者は厚生労働省が妊婦への情報提供への活用を検討中である。
3. 体制整備に関する研究 : 外部からの感染対策に係る相談について、重大性・迅速性の観点から緊急対応チーム派遣を含む対応を決定するためのリスクアセスメントシートを作成した。また MERS の疑似症対応への他医療機関からの IRS の出動要請を契機に、派遣規程を作成した。
4. 体制整備のための調査 : スウェーデン国の中心的感染症指定医療機関である Linköpings 大学病院を訪問し、新興再興感染症の診療体制と特殊救急車・航空機を用いた患者搬送体制について調査し報告書にまとめた。報告書は厚生労働省の要請を受け共有した。ECDC を訪問し感染症危機情報対応、リスクコミュニケーション、Infographics の活用について情報収集し報告書にまとめた。
5. 講演会開催 : 医療疫学に関する講演会を開催した。また第3回医療疫学講習会を開催した。
6. 社会的活動 : WHO 西太平洋オフィスの要請を受け、WHO の薬剤耐性に対するイベントである WORLD ANTIBIOTIC AWARENESS WEEK において、日本における活動の事務局を勤めた。

7.

発表論文

- ① Ishikane M, Kamiya H, Kawabata K, Higashihara M, Sugihara M, Tabuchi A, Kuwabara M, Yahata Y, Yamagishi T, Odagiri T, Sugiki Y, Ohmagari N, Matsui T, Oishi K. Seasonal influenza vaccine (A/New York/39/2012) effectiveness against influenza A virus of health care workers in a long term care facility attached with the hospital, Japan, 2014/15: A cohort study. *J Infect Chemother.* 2016 Apr 22. pii: S1341-321X(16)30032-0. doi: 10.1016/j.jiac.2016.03.011.
- ② Sherchan JB, Hayakawa K, Miyoshi-Akiyama T, Ohmagari N, Kirikae T, Nagamatsu M, Tojo M, Ohara H, Sherchand JB, Tandukar S. Clinical epidemiology and molecular analysis of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Nepal: characteristics of sequence types 131 and 648. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3424-32.

Project Number: 26 shitei 101

Project Title: Research on the Establishment of Emergency Measures for Outbreaks of Infectious Diseases at Medical Institutions and the Diffusion and Enlightenment of Those Measures

Lead Researcher: Norio Ohmagari

Sub Researcher: Kazunori Oishi

Key words: Risk management for infectious diseases, outbreak, emerging and re-emerging infectious diseases

## Research Results

### Summary

During FY2015 (the 2nd year), we sent experts on prevention, early detection and handling of mass outbreaks of infectious diseases to several medical institutions in Japan which took in patients who developed similar symptoms to those of global infectious diseases, such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS) that broke out in South Korea and the Zika virus infection, to treat those patients or to provide information for the medical professionals and the public. As part of such activity, we generated a risk assessment sheet for determining the necessity to dispatch experts. We also created a policy regarding expert activities during their dispatch. Furthermore, we visited Sweden to study emergency measures in case of a mass outbreak of an infectious disease at the Linköpings University Hospital and the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). As an activity for human resource development, we held the 3rd Healthcare Epidemiology Workshop to develop human resources and participated in the World Antibiotic Awareness Week as a social activity.

In this year, the core activities of this project – dispatch of experts, research, and provision of information – got on track. For FY2016 (the 3rd year), in order to get ourselves better prepared for the predicted increase of requests for help, we set out our goal to establish a system in the Center under which we could make risk-based decisions over the dispatch of experts, provide follow-up assistance even when a decision not to dispatch our expert to a requesting medical institution, etc. is made, and introduce an alternative outside expert to such institution, etc. This project, by the way, is mentioned in the government's control measures against global infectious diseases. We are, therefore, going to compile a report on the dispatches of our experts to demonstrate the potential of this project as a public work in Japan and to eventually turn this project into a public work.

### List of Works

1. IRS (expert dispatch): We dispatched experts to the following medical institutions, at their or an administrative body's request, to carry out an epidemiological survey and provide guidance on infectious disease control: 1) a hospital in Hiroshima Prefecture where a *H. cinaedi* infection broke out; 2) a hospital in Tokyo where multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* broke out; 3) another hospital in Tokyo where multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* broke out; 4) a national children's hospital in a country where Carbapenem-resistant enterobacteriaceae broke out (at the request of the WHO Western Pacific Region office), 5) a hospital in Tokyo where a patient

developed symptoms similar to those of MERS, and 6) a hospital in Kanagawa Prefecture to provide clinical support for a patient infected with the Zika virus.

2. Responses to new/reemerging infectious diseases: We treated four patients who developed MERS-like symptoms after the outbreak of the disease in South Korea in May 2015. At the request of the prefectural government of Kumamoto, we sent our experts to the infection-control meeting where the prefecture's designated medical institutions for specified infectious diseases were summoned. With the Zika virus spreading worldwide, we generated a fact sheet about the infection and a leaflet for pregnant women. The Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) is considering officially using the leaflet to provide information to pregnant women.
3. Works toward the Establishment of the System: We generated a risk assessment sheet for determining, based on the severity and the need for swift action, whether or not to dispatch our emergency team and other measures to respond to an outbreak of an infectious disease at an outside medical institution. We also generated a policy regarding our expert dispatches when we received a request for the IRS from an outside medical institution to handle a suspected MERS case.
4. Research for the Establishment of the System: We went to Sweden to visit the Linköpings University Hospital, a major designated medical institution for infectious diseases in the country, and the ECDC. At the Linköpings University Hospital, we studied their medical care system for new/reemerging infectious diseases and patient-transport system using special ambulances and airplanes and compiled a report. We shared the report with the MHLW at their request. At the ECDC, we studied their information management system to be implemented during an infectious disease crisis, risk communication and the use of Infographics, and compiled a report on the visit.
5. Lecture Meetings: We held lecture meetings on healthcare epidemiology. We also held the 3rd Healthcare Epidemiology Workshop.
6. Social Activity: At the request of the WHO Western Pacific Region office, we participated in the World Antibiotic Awareness Week, a WHO event concerning drug resistance, as the secretariat of their activities for the event in Japan.

## 7. Published Papers

- (1) Ishikane M, Kamiya H, Kawabata K, Higashihara M, Sugihara M, Tabuchi A, Kuwabara M, Yahata Y, Yamagishi T, Odagiri T, Sugiki Y, Ohmagari N, Matsui T, Oishi K. Seasonal influenza vaccine (A/New York/39/2012) effectiveness against influenza A virus of health care workers in a long term care facility attached with the hospital, Japan, 2014/15: A cohort study. *J Infect Chemother.* 2016 Apr 22. pii: S1341-321X(16)30032-0. doi: 10.1016/j.jiac.2016.03.011.
- (2) Sherchan JB, Hayakawa K, Miyoshi-Akiyama T, Ohmagari N, Kirikae T, Nagamatsu M, Tojo M, Ohara H, Sherchand JB, Tandukar S. Clinical epidemiology and molecular analysis of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Nepal: characteristics of sequence types 131 and 648. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3424-32.

# 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

感染症危機の発生  
アウトブレイク・  
病原微生物不明の感染症

個別医療機関等からの相談・依頼

### NCGM：臨床的対応

平時：早期対応のための相談窓口

対象：院内感染等

組織構成：DCC内に設置

活動内容：

- ✓ リスクアセスメント
- ✓ 感染症の診断・対応支援、院内感染相談

重大事：緊急臨床展開チーム派遣

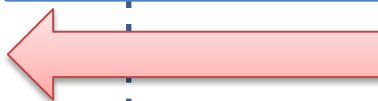
対象：\*一類感染症及び疑似例等の発生

組織構成：DCC・センター内各部門職員で構成

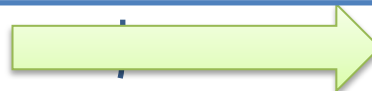
活動：拡大防止策施行、診断、治療、予防

派遣先：国内外

臨床的対応の依頼があれば  
NCGMによる対応を推奨



1. 事例の情報提供
2. 疫学的検討・リスクアセスメントに関する助言・支援を依頼
3. 病原体の同定・解析依頼



### 国立感染症研究所

-疫学・微生物学的対応-

- ✓ 病原体の同定・解析
- ✓ 疫学的検討



我が国内外の感染症危機対策に貢献！

# 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

## 1 IRS（専門家派遣）

疫学調査および感染対策指導目的の専門家派遣：1) 広島県の医療機関における *H. cinaedi* 感染アウトブレイク事例、2) 都内医療機関Aにおける多剤耐性緑膿菌アウトブレイク、3) 都内医療機関Bにおける多剤耐性緑膿菌アウトブレイク、4) 某国の国立小児病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌アウトブレイク（WHO西太平洋オフィスの依頼）、5) 都内医療機関におけるMERS疑似症対応、6) 神奈川県内でのジカウィルス感染症例の臨床的対応支援。

## 2 新興再興感染症対応

- 2015年5月の韓国でのMERSアウトブレイク以降、M疑似症例4例を受け入れ診療
- 熊本県庁の感染症指定医療機関を集めた対策会議に専門家を派遣
- 世界的なジカウィルス感染症の流行を受けて、ジカウィルス感染症のファクトシートおよび妊婦向けリーフレットを作成（後者は厚生労働省が妊婦への情報提供への活用を検討中）

## 3 体制整備に関する研究

- 重大性・迅速性の観点から緊急対応チーム派遣を含む対応を決定するためのリスクアセスメントシートを作成
- 他医療機関からの専門家の出動要請を契機に、派遣規程を作成

## 4 体制整備のための調査

- スウェーデン国の中心的感染症指定医療機関であるLinköpings 大学病院を訪問し、新興再興感染症の診療体制と特殊救急車・航空機を用いた患者搬送体制について調査（報告書は厚生労働省の要請を受け共有）
- ECDCを訪問し感染症危機情報対応、リスクコミュニケーション、Infographicsの活用について情報収集

## 5 講演会開催

- 医療疫学に関する講演会を開催した。また第3回医療疫学講習会を開催した。

## 6 社会的活動

- WHOの薬剤耐性に対するイベントであるWORLD ANTIBIOTIC AWARENESS WEEKにおいて、日本における活動の事務局を勤めた。

課題番号 : 課題番号 (26指101)

研究課題名 : 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(疫学的検討)

主任研究者名 : 大曲 貴夫

分担研究者名 : 大石 和徳

キーワード : 薬剤耐性菌、アウトブレイク、医療関連感染、保健所、実地疫学調査

研究成果 :

1) 院内感染事例のリスクアセスメントツール開発

国立国際医療センターの研究代表者・協力研究者らとともに、平成27年度地域保健総合推進事業 新興再興感染症危機管理支援事業班の活動を支援し「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症に関する保健所によるリスク評価と対応の目安について～保健所と医療機関のよりよい連携に向けて～(未定稿)」を作成した。これには、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の院内感染についてのリスク評価」、「周囲へ伝播する可能性についての評価」、「感染管理の評価」、「発生状況の監視」など現場で使えるツールが含まれている。これは保健所長会等を通じて周知がなされているところである。

2) 院内感染事例での疫学解析とそれに基づくコントロール法についての知見の蓄積

*Helicobacter cinaedi* 蜂窩織炎事例 : 2015年5月から7月の間、A病院整形外科の入院患者において8例の術後蜂窩織炎の発症が見られ、そのうち2例の血液培養から *Helicobacter cinaedi* (*H. cinaedi*) の菌分離が確認されたことを受け、自治体からの依頼に基づき、国立国際医療センターの協力研究者とともに、現地調査を実施した。症例定義を「2015年1月1日から8月13日の間にA病院整形外科で手術を受けた患者のうち、術後4か月以内に蜂窩織炎を発症した患者」とし、積極的症例探索等により探知された症例は、確定例(血液培養で *H. cinaedi* を検出)3例、可能性例(血液培養陰性あるいは血液培養未実施例)3例の計6例となった。確定例3例の血液および1例の便から培養された菌株は、Multilocus Sequence Typing (MLST) およびパルスフィールドゲル電気泳動 (Pulsed-field gel electrophoresis : PFGE) により同一菌株の可能性が高いことが示され、院内感染の可能性が強く疑われた。疫学的に、手術手技による感染は否定的であり、病棟視察および検査部からの聞き取り調査の結果、感染管理の点では、病棟内では手指衛生、汚物処理、接触感染対策に改善の余地があり、院内感染の原因となった可能性が考えられたことから、介入を実施した。症例の記述疫学の所見では、高脂血症、高血圧、肥満、深部静脈血栓症といった血管内皮障害、血流うっ滞の原因となり得る基礎疾患、合併症が複数の症例で見られ、蜂窩織炎発症のリスクである可能性が示唆された。全員が手術部位と同肢に蜂窩織炎を発症しており、手術の侵襲による血流障害が発症に関連した可能性が考えられた。さらに全員が下肢の症例であり、これは過去の報告事例とも共通した所見であった。下肢の手術後は一般的に術後の介助度が高く、医療従事者との接触の機会が多いこと、床上での便器・尿器の使用が多いと考えられること、入院期間が長くなる傾向があることなどにより、感染機会を増加させていると考えられた。

市内複数医療機関における CRE 感染症事例 : B 市内の 2 医療機関より、CRE 感染症・保菌事例の報告が続いたため、国立国際医療センターの協力研究者とともに、B 市保健所感染症対策連絡会議に参加し、当該 2 医療機関の病棟視察を実施した。いずれの病院でも共通の感染源と考えられるようなリンクはなく、散発例である可能性が高いと思われた。CRE が検出された場合、どのような場合にどのような精査(スクリーニング検査、PFGE・耐性遺伝子の検査など)をすれば良いかの目安が示されるとありがたいとの発言があったため、上記の「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症に関する保健所によるリスク評価と対応の目安について～保健所と医療機関のよりよい連携に向けて～(未定稿)」に含めた。

# 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(疫学的検討)

## 1) 院内感染事例のリスクアセスメントツール開発

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染事例の報告を受けた場合に保健所が利用できるツールの開発

- 「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の院内感染についてのリスク評価」
- 「周囲へ伝播する可能性についての評価」
- 「感染管理の評価」
- 「発生状況の監視」



## 2) 院内感染事例での疫学解析とそれに基づく コントロール法についての知見の蓄積

- *Helicobacter cinaedi*蜂窩織炎事例

症例定義を「2015年1月1日から8月13日の間にA病院整形外科で手術を受けた患者のうち、術後4か月以内に蜂窩織炎を発症した患者」とし、確定例3例、可能性例3例の計6例が探知された。分子疫学的手法により、同一菌株の可能性が高いことが示され、院内感染の可能性が強く疑われた。手術手技による感染は否定的であり、病棟視察および検査部からの聞き取り調査の結果、感染管理の点では、病棟内では手指衛生、汚物処理、接触感染対策に改善の余地があり、院内感染の原因となった可能性が考えられた。

- 市内複数医療機関におけるCRE感染症事例

B市内の2医療機関より、CRE感染症・保菌事例の報告が続いたが、いずれの病院でも共通の感染源と考えられるようなリンクはなく、散发例である可能性が高いと思われた。CREが検出された場合、どのような場合にどのような精査(スクリーニング検査、PFGE・耐性遺伝子の検査など)をすれば良いかの目安が必要であるとの指摘があったため、前述のツールに一部反映することとした。