

特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩

1: 最近話題の感染症 - ゲノム解析から臨床まで -

SARS の基礎と臨床 - 院内感染対策を中心に -

西岡安彦¹⁾, 東桃代¹⁾, 香川征²⁾, 曾根三郎¹⁾

¹⁾ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座分子制御内科学分野, ²⁾ 徳島大学病院長

(平成16年10月22日受付)

(平成16年11月4日受理)

はじめに

2002年11月中国広東省で発生した重症急性呼吸器症候群 (SARS: severe acute respiratory syndrome) は, 香港, 中国, 台湾などを中心に世界中に感染が拡大し2003年7月までに8098例の患者と774例の死亡が報告された¹⁾。航空機等の移動手段の発達した現代社会においては, 人の移動を介して世界中に感染症が広がる危険性が存在するが, まさにその危険性を実証した初の感染症となった。また当初の中国に見られたような情報公開の遅れが致命的な結果をもたらすことも明らかとなった反面, WHO (世界保健機構) による世界的な情報収集と渡航延期勧告の発令, 感染対策情報の伝達等により制圧された経緯から国際的な協力体制の重要性が示された。

一方 SARS 感染者の多くが医療従事者であったこと, すなわち院内感染の形で感染が拡大したことは SARS 感染症の大きな特徴であり院内感染対策の徹底が SARS 制圧の鍵となった。徳島大学病院においても, SARS が未知の感染症であった2003年4月から徳島県の唯一の入院対応病院として SARS 感染対策を進めてきた。本稿では現在までに明らかとなった SARS に関する知識を整理するとともに徳島大学病院での取り組みを中心に SARS に対する院内感染対策について報告する。

1. SARS コロナウイルスと臨床像

2003年3月12日の global alert 発令後, 1ヵ月足らずのスピードで SARS の原因ウイルスが同定され WHO によって4月16日, SARS コロナウイルスと発表された。間もなく全遺伝子構造解析が発表され, 従来より知られていた3種のコロナウイルスとは異なるウイルスであることが明らかとなった^{2,3)}。さらに, ウイルスの安定性に関するデータから今まで知られているヒトコロナウイ

ルスが環境中では3時間で失活するのに対して, SARS コロナウイルスは室温で最低1~2日間, 下痢便中では最高4日間生存することが示され, 感染対策の重要性が再認識された。SARS 感染者は2~10日間の潜伏期間後, 発熱, 悪寒, 戦慄, 頭痛, 筋肉痛などのインフルエンザ様症状で発症し, さらに3~7日で乾性咳嗽や呼吸困難などの呼吸器症状が出現する。80~90%の症例が1週間をピークに改善するが, 10~20%で重症化し人工呼吸が必要となる。死亡率は全体で約10%とされるが, 高齢者 (65歳以上) では50%と高い。また, 糖尿病や慢性肝炎の基礎疾患を有する者は重症化しやすい。香港やカナダからの報告によると38以上の発熱はほぼ100%に見られ, 乾性咳嗽も80~100%で下痢も比較的多い症状である。検査所見では, リンパ球減少が特徴的であるとされている。しかし SARS 固有の臨床所見はなく, WHO は表1のように, 疑い例 (suspect case) および可能性例 (probable case) を定義し症候群サーベイランスを行った。日本においては SARS 患者との接触歴, SARS 伝播地域への渡航歴が鑑別診断において重要となる。結果的に, このサーベイランスが SARS 患者のスクリーニングに効果的に働き SARS 終息に大きく貢献した。胸部画像所見は, インターネット上で香港の Prince of Wales Hospital から患者数名の写真が掲載されており, 不整形のすりガラス陰影, 浸潤影を呈し, 胸水, リンパ節腫大はまれとされている⁴⁾。

診断には, ウイルス分離, polymerase chain reaction (PCR) などの遺伝子診断法, 血清抗体価の測定の3種類の検査が利用できる。迅速性からは PCR が優れているが感度 (60~70%) に問題があり陰性の場合には SARS を否定する根拠とはならない。一方, 抗体価の測定は特異性が高いが迅速診断には役立たない (発症10日目以降で検出可能)。近年, PCR 法より簡便で陽性率が高い LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法が開発され

表1 SARSの「疑い例」と「可能性例」の診断基準

疑い例 (Suspect case)

1. 2002年11月1日以降に発症して受診し、以下の項目を満たす者：
 - ・ 高熱 (> 38)
 - ・ 咳嗽，呼吸困難
 - ・ 発症前10日間に、以下のうちひとつ以上の曝露の既往：
 - ・ SARSの「疑い例」か「可能性例」と close contact (密接に接触)
 - ・ 最近 SARSの地域内伝播があった地域への旅行歴
 - ・ 最近 SARSの地域内伝播があった地域に居住
2. 原因不明な急性呼吸器疾患で2002年11月1日以降に死亡し、病理解剖が行われていない者で且つ、発症前10日間に、以下のうちひとつ以上の曝露の既往：
 - ・ SARSの「疑い例」か「可能性例」と close contact (密接に接触)
 - ・ 最近 SARSの地域内伝播があった地域への旅行歴
 - ・ 最近 SARSの地域内伝播があった地域に居住

可能性例 (Probable Case)*

「疑い例」で

1. 胸部レントゲン写真において肺炎の所見又は呼吸窮迫症候群 (RDS) の所見を示す者
2. SARS コロナウイルス検査のひとつ以上で陽性となった者
3. 病理解剖所見が RDS の病理所見として矛盾せず、はっきりとした原因がないもの

除外規定

他の診断で疾病が完全に説明される時は、その患者は SARS 症例から除く。

*その後、「疑似症患者」とも呼ばれている。

(WHO: 2003年5月1日)

*その後、「疑似症患者」とも呼ばれている。

(WHO: 2003年5月1日)

応用が期待されている。

現在のところ SARS に対して有効性が確立された治療法はないが、一般にステロイドが使用されている⁵⁾。当初ウイルス肝炎治療薬のリバビリンが頻用されたが、効果は否定的である。その他、グリチルリチン、インターフェロン、抗 HIV プロテアーゼ阻害剤などの有効性が *in vitro* レベルで報告されている。ステロイドパルス療法は患者の酸素吸入期間を短縮し胸部 X 線上の浸潤影の広がりを軽減すると報告されている⁶⁾。現在ワクチン開発が多方面から急ピッチで進められており動物実験レベルでは中和抗体の産生を確認でき、中国では臨床試験段階にある。

2. SARS に対する院内感染対策

- 徳島大学病院での取り組み -

2003年3月下旬、徳島大学病院が徳島県下で唯一の SARS 対応病院に指定され、SARS 疑い患者の診療および院内感染対策を進めることとなった。当時はまだ SARS の原因も不明であり、SARS 対策の情報も少なく具体的な対応策の作成に困難を極めた。5月9日に厚生労働省主催で SARS に関する医療機関に対する講習会が東京で開催された。その場で基本的な SARS 情報に加えて、適切な感染対策を行うことにより SARS 院内

感染を阻止できたベトナム・バクマイ病院に関する詳細な情報が得られ、これらの情報を基に徳島大学病院の院内感染対策に踏み出した。

院内では、個人防護用具 (PPE: personal protective equipment) をどうするか、外来での SARS 疑い患者への診療はどこで行うか、入院の場合どこへ入院させその搬送経路は？など患者対応から対策を始めた。一方、ベトナム、台湾などでは放射線技師、事務職員にも院内感染者が発生していることからも理解できるように、医師、看護師ばかりでなく病院職員すべてに対して感染対策に関する知識、マニュアルが必要とされる点が SARS 感染症の大きな特徴である。その後、電話対応、外来トリアージ (外来での事務対応を含む)、入院陰圧個室と搬送経路、院内連絡網、PPE と着脱法、検査検体の提出法などのマニュアル化を行い、院内での講習会を行った。当初外来での対応において発生した様々な問題点から、わが国においては「要観察例」(渡航歴はあるが症状が症例定義を満たさないもの) が設けられ、図1のような対応が提案された。一方、SARS 流行時には自治体レベルでの取り組み、地域医療機関の協力体制が重要であり、われわれも徳島県下の呼吸器内科医による SARS ネットワーク会議を設立し、情報の共有と院内感染対策整備に関する検討を重ねた。SARS の感染経路は接触感染、飛沫感染が主と考えられているが、最近

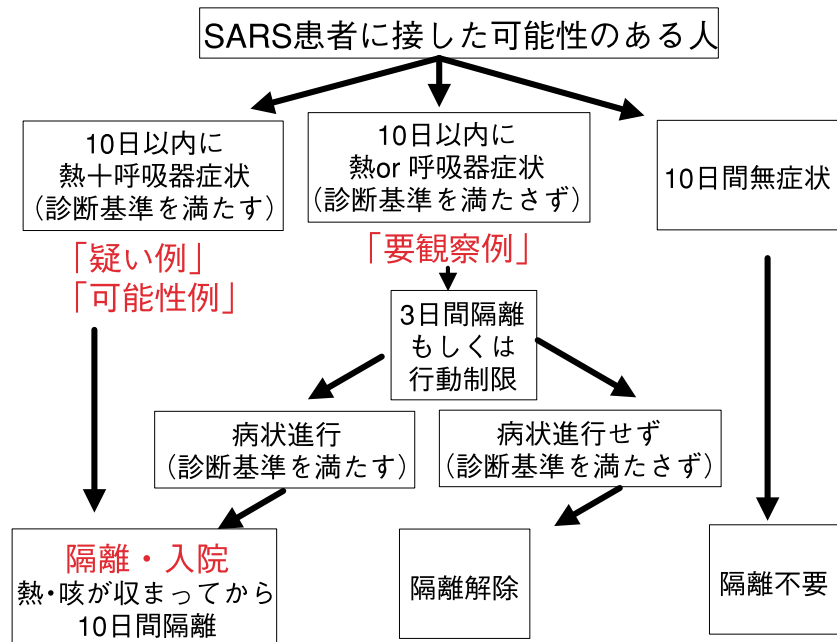


図1 SARSが疑われる人に対する対応図 (CDC マニュアルを引用一部改変)



図2 徳島大学病院における SARS に対する PPE

空気感染を示唆するデータも示されており⁷⁾、標準予防策に加えて接触感染、飛沫感染、空気（飛沫核）感染対策が必要とされている。従って入院には陰圧個室、医療従事者は、手袋、ガウン、N95マスク、ゴーグル、フェイスシールドの着用が推奨されている（図2）。SARSは

下気道症状が出現する時期に感染性が非常に高く注意が必要である。入院対応病院では呼吸不全をきたすような重症患者を担当する場合も十分に想定されることから、空気感染対策を含めた PPE とともにその着脱にも習熟しておく必要がある。一方、患者には飛沫拡散を防ぐた



Fever screening center



台北市立和平病院

Taipei Municipal Heping Hospital



台北榮民総病院

Taipei Veterans General Hospital

図3 台湾のSARS対応病院に設置された fever screening center

めサージカルマスクを装着していただくことも重要である。

2003年9月12~14日、台湾のSARS対応病院視察に国立国際医療センターの岡 慎一先生らとともに参加した。7月5日、WHOからSARS制圧宣言が出され、台湾においても既にSARS患者がいらない状況下ではあったが、台北市内には数日前までSARSと戦ってきた名残りがいたるところで感じられた。台北市内では院内感染の発生で最初に閉鎖された市中心部の台北市立和平病院と郊外の巨大な台北榮民病院のSARS対策の現状について視察した。特に市中心部の和平病院では、院内感染で閉鎖後20日間という短期間に120床のSARS専用陰圧個室病棟が10億円をかけて整備されたもので、改めてSARSの脅威の大きさを示していた。さらに、両病院とも院外にプレハブ式のfever screening centerを設け、PPEを装着した医療従事者が発熱患者のスクリーニングに当たっていた(図3)。地域内でSARS患者が多数発生した場合には、徳島県においても迅速なfever screening centerの設置が必要であることを示した。

2003年冬季を前に徳島県の対応も進み、11月には県下13のSARS初期対応病院と大学病院以外に県立中央病院が入院対応病院に指定された。同時にSARS搬送用の陰圧式患者移送装置(トランジット・アイソレーター)の購入、保健環境センターでのSARSウイルス

検査体制の整備等も行われ、現在の徳島県SARS対応マニュアルがほぼ完成された。さらに、最近徳島県立中央病院にSARS専用入院対応施設が設置され徳島県主導でより充実したSARS対策が準備されている。

おわりに

幸いなことに昨年冬から現在に至るまで、中国において数名のSARS患者が確認されたが大規模な流行には至らず経過している。一方、わが国ではSARS患者は発生していない。近隣のアジア諸国で多くの患者が発生した中で日本人患者が発生しなかったことには何か特別な理由があるのかもしれない。疫学的には、SARSの自然界での宿主は本当にハクビシンか?、小児のSARS患者が少なく重症例も少ないのはなぜか?などの疑問点が残されている。また、治療面ではワクチン開発と有効な治療法の開発が今後の課題である。現在に精力的にワクチン開発が進められているが、実際にワクチンが使用できるまでには数年が必要と考えられており、臨床の現場においてはSARS感染対策が最も重要であることには変わりがない。アジアを中心としたSARSの発生は世界中の人々に恐怖を与えたが、同時に感染対策に対する認識が急速に高まり、一般病院レベルまで院内感染対策が浸透する結果となった。このような感染対策の整備

は、SARS ばかりでなく鳥インフルエンザなどの新興・再興感染症に対する準備となったのも事実であり、SARS を契機に高まった院内感染対策に対する意識を継続し、今後もさらに充実させていく努力が必要である。

謝 辞

台湾の SARS 対応病院を視察する機会を与えていただきました国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター臨床研究開発部長の岡 慎一先生ならびに徳島大学病院における SARS 院内感染対策を共に進めていただいた濱 佳子前感染対策師長をはじめ関係の方々に感謝いたします。

文 献

- 1) Peiris, J.S.M., Yuen, K.Y., Osterhaus, A.D.M.E., Stohr, K. : The severe acute respiratory syndrome. N. Engl. J. Med. ,349 : 2431 2441 2003
- 2) Rota, P.A., Oberste, M.S., Nix, W.A., Campagnoli, R., *et al.* : Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Science ,300 : 1394 1399 2003
- 3) Marra, M.A., Jones, S.J.M., Astell, C.R., Holt, R.A. : The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. Science ,300 : 1399 1404 2003
- 4) <http://www.droid.cuhk.edu.hk>
- 5) Fujii, T., Nakamura, T., Iwamoto, A. : Current concepts in SARS treatment. J. Infect. Chemother. ,10 : 1 7 , 2004
- 6) Ho, J.C., Ooi, G.C., Mok, T.Y., Chan, J.W., *et al.* : High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. ,168 : 1449 1456 2003
- 7) Yu, I.T.S., Li, Y., Wong, T.W., Tam, W., *et al.* : Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. N. Engl. J. Med. ,350 : 1731 1739 , 2004

Basic and clinical aspects of severe acute respiratory syndrome (SARS) : infection control in Tokushima University Hospital

Yasuhiko Nishioka¹⁾, Momoyo Azuma¹⁾, Susumu Kagawa²⁾, and Saburo Sone¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, and ²⁾Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

The outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) affected more than 8000 patients and caused 774 deaths in the world. A novel coronavirus was identified as the causative agent and named as SARS-coronavirus. Infected persons initially show the flu-like symptoms such as fever, chill, myalgia and malaise, and subsequently respiratory symptoms including cough and dyspnea occur. In some patients, a watery diarrhea also appears. About 10 to 20% of patients requires the admission and mechanical ventilation. The mortality rate was as high as 10%. On the other hand, nasocomial transmission was a prominent feature of SARS. Transmission of SARS mainly occurs through large droplets and direct contact. However, the evidence for airborne transmission in SARS was also reported. To prevent nasocomial transmission, a proper use of personal protective equipment (PPE) including N95 respirator, gloves, gown and face shield in addition to standard precaution. Here we review basic and clinical aspects of SARS, and present SARS infection control in Tokushima University Hospital.

Key words : SARS, coronavirus, PPE, infection control