

新型コロナウイルス(Novel Coronavirus : nCoV)の患者の退院及び退院後の経過観察に関する方針(案)

国立感染症研究所 感染症疫学センター
国立国際医療研究センター 国際感染症センター

➤ 新型コロナウイルス(nCoV)の回復期患者医学的見地から退院が可能であると考えられるnCoVの回復期患者に関して、退院の判断を下すのに先立ち、以下のような項目について検討し、総合的に判断する。

臨床症状及び検査所見：

- ・ 24時間発熱(37.5℃以上)が無いこと
- ・ 呼吸器症状が改善傾向であること
- ・ 血液検査、画像所見等の検査所見が改善傾向であること

➤ 回復期症例の退院後経過観察

退院後の回復期患者には、1日に2回(朝夕)体温を測り記録するよう協力を求める。37.5℃以上の発熱や呼吸器症状等の出現が見られた際には、居住地の管轄保健所へ速やかに報告をするように指導する。

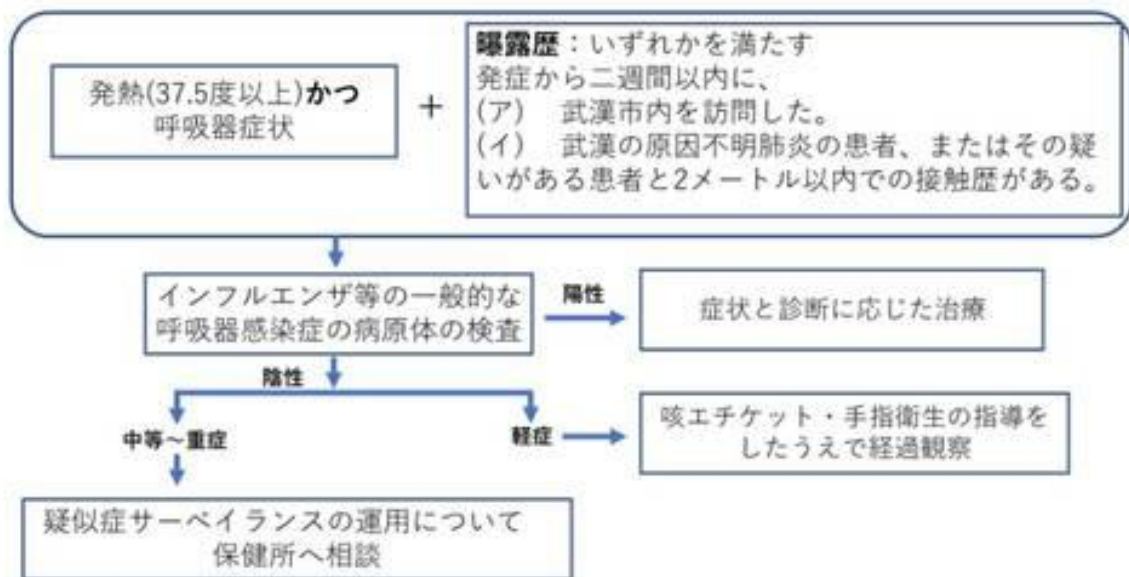
回復期患者は、退院後1週間は可能な限り自宅内に居ることとし、他者との接触は最低限に控えるよう協力を求める。

現時点で、経過観察のための受診は退院1週間後に行なうことが勧められる。経過観察は原則として、各患者が退院した医療機関で行なう。臨床経過の評価とPCR等の検査を目的として上気道または下気道検体の採取を考慮する。検査の可否については、国立感染症研究所にもご相談いただきたい。

また必要に応じて、自治体や厚生労働省健康局結核感染症課や国立感染症研究所等の専門家に相談する。

https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/nCoV_200117.pdf

中国湖北省武漢市で報告されている新型コロナウイルス関連肺炎に対する対応と院内感染対策



※肺炎と診断された場合には中等症以上と考えられることから、疑似症サーベイランスを運用について、保健所へ相談する。

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08998.html

令和2年1月20日(月)

厚生労働省 健康局 結核感染症課 感染症情報管理室

中華人民共和国湖北省武漢市における新型コロナウイルス関連肺炎について(第5報)

一部抜粋

3. 国内の発生状況について

- ・ 1月20日現在、確認されている感染者は1名である。
- ・ 当該感染者の行動歴について調査が進められており、職場（事務職）等における濃厚接触者は全て特定している。なお当該感染者は外出時にマスクを着用していたことを確認済み。
- ・ 健康観察対象者41名のうち37名は健康状態に問題は見られず、3名は出国済みで、残り1名については、連絡をとっているところである。現時点で感染者や体調不良者は確認されていない。

https://www.niid.go.jp/niid/images/pathol/pdf/2019-nCoV_200122.pdf

<2020/01/22 更新>

2019-nCoV（新型コロナウイルス）感染を疑う患者の 検体採取・輸送マニュアル

2020年1月20日現在、2019-nCoV(新型コロナウイルス)の病原体診断の確立された方法は報告されていないが、近縁のSARS-CoV(重症急性呼吸器症候群コロナウイルス)やMERS-CoV(中東呼吸器症候群コロナウイルス)に対する病原体診断を参考に、以下のような検体が有用であると推測されている。上気道検体のみを用いた場合の検査の感度は低いことが予想されており、重篤もしくは進行性の病態の場合には、再度の検体採取と検査、下気道由来検体の採取を試みることを望ましい。

【2019-nCoV 検査に必要な検体】

患者(代諾者)に2019-nCoV検査を実施することを説明し、下記のうち出来るだけ多種の検体を確保する。

優先順位	必要性	検体の種類	採取時期	輸送・検査までの保存温度	量
1	必ず必要	上気道由来検体(咽頭拭い液)	できるだけ早く(発病後5日以内)	≤48時間:4℃ >48時間:-80℃以下	咽頭拭い液1本 (鼻腔拭いも採取した場合は1本にまとめる)
2	できる限り採取する	下気道由来検体(喀痰もしくは気管吸引液)	できるだけ早く(発病後5日以内)	≤48時間:4℃ >48時間:-80℃以下	1-2mL
3	できる限り採取する	急性期血清	できるだけ早く(発病後5日以内)	≤5日:4℃ >5日:-80℃以下	2mL
4	できる限り採取する	回復期血清	発病後14~28日	≤5日:4℃ >5日:-80℃以下	2mL
5	可能であれば採取する	全血(EDTA加血) *ヘパリン不可	できるだけ早く(発病後5日以内)	≤5日:4℃ >5日:-80℃以下	5mL
5	可能であれば採取する	尿	発病4日以降	≤5日:4℃ >5日:-80℃以下	2-3mL
6	可能であれば採取する	剖検組織	剖検時	担当者にご相談ください	担当者にご相談ください。

【検体採取時の留意点】

上気道由来検体・・・滅菌綿棒で後鼻腔あるいは咽頭を十分にぬぐい、綿棒の綿球部分のみ(ハサミで切断する)を1mLのウイルス輸送液(VTM, 入手できない場合は生理食塩水)が入った滅菌スピッツ管に入れ、蓋をし、パラフィルムでシールする。検体は複数部位からの採取が望ましい。鼻腔と咽頭の両方を採取できる場合は1本のスピッツに鼻腔と咽頭スワブの2本をまとめて入れる。どちらか一方のみ採取する場合は、咽頭スワブを優先する。

下気道由来検体・・・患者が人工呼吸器管理下にある場合には無菌的な操作のもとに、滅菌されたカテーテルを使って気管吸引液を採取する。挿管されていない場合、喀痰を採取する。臨床的に禁忌とならない場合は気管支肺洗浄液の採取も検討する。採集した吸引液または喀痰はスクリューキャップ付きプラスチックチューブに入れ蓋をした後パラフィルムでシールする。

血液・・・全血は血液凝固阻止剤入りの密栓できるプラスチックチューブに1-5mL採取して蓋をした後、パラフィルムでシールする。血清、血漿は常法に従い分離し、スクリューキャップ付きプラスチックチューブに入れ蓋をした後パラフィルムでシールする。血清は1mL程度必要。

尿・・・1-2mlを試験管(ファルコンチューブなど)に入れ、パラフィルムにて蓋の周囲をシールする。

剖検組織・・・患者が死亡し、剖検でサンプルが採取可能な場合は担当者までご連絡ください。

【検体輸送まで】

上気道由来検体、下気道由来検体は検体採取後、可能な限り速やかに氷上または冷蔵庫(4℃)に保管し、輸送まで 48 時間以上かかる場合は-80℃以下で凍結保存する。血清・全血・尿は、検体処理後、冷蔵庫(4℃)に保管し、輸送まで 5 日以上かかる場合は-80℃に凍結保存する。

【検体の輸送】

- (1) 一次保管容器には、血清保管チューブ等(スクリューキャップ付きプラスチックチューブが望ましい)を用い、検体採取日、検体の種類(検体採取部位)、各医療機関にて照合可能な識別番号を容器に記載した上で輸送を行う。その際、検体管理の都合上、輸送する検体のリストを紙媒体にて添付することが望ましい。スクリューキャップ付きプラスチックチューブがない場合は、凍結保存・輸送の際に、蓋が開かないように厳重に密閉すること。
- (2) 全ての検体の輸送に関しては、事前に連絡を行い、感染研到着が土曜日又は休日にならないようにする。その上で、48 時間以内(血清・全血・尿は 5 日以内)に検体を輸送することが可能な場合には、検体採取後 4℃の冷蔵庫に保存し、保冷剤を同梱し冷蔵で輸送する(凍結させない)。48 時間以内(血清・全血・尿は 5 日以内)に輸送することが不可能な場合は、検体採取後-80℃以下の冷凍庫に保存し、ドライアイスを用いて検体を冷凍したまま輸送する。検体の凍結融解を避けることに留意すること。安全性の観点から、ドライアイスは密閉した容器(二次容器)には決して入れないこと。
- (3) 病原体を含む検体は担当者とよく相談した上で、基本的に三重梱包を行ない、「病毒を移しやすい物質カテゴリーB」を取り扱う輸送業者を利用して送付すること。輸送容器は国立感染症研究所から貸し出しが可能。行政検査の枠組みで検査を実施する場合の検体輸送については、「感染性物質の輸送規則に関するガイダンス 2013-2014 版」を参照のこと。

【連絡先】

〒208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1
国立感染症研究所 ウイルス第三部
電話 042-561-0771

【検体送付先】

〒208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1
国立感染症研究所 総務部業務管理課検定係
電話 042-561-0771

【剖検組織に関する連絡先】

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1
国立感染症研究所 感染病理部
電話 03-5285-1111

https://medical-tribune.co.jp/news/2020/0121523942/?utm_source=mail&utm_medium=recent&utm_campaign=mailmag200122&mkt_tok=eyJpIjoiTVdVNU1ETXdkOak5rWlRjMyIsInQiOiJxY0JETFV6YWM5RGtld2F6MUFTcldjaGFNUHlQdG90TEF4YkJKYZEFJazNiZEoyQzF6Sjk3cGpFZFwvSGh1UudHSStrdXZoVzN1djh6SFJ4dVNZYnFqeXNEaSaSsOT2JPZit2TnJLeGR6Q1NWYXNXcHZkUVwvVzJWNVNhdmd3UERZdHhZln0%3D

メディカルトリビューン 2020 年 01 月 21 日

マスギャザリングの感染リスクは予防できるか？

東京オリンピック・パラリンピックが開かれる今年(2020年)は海外から4000万人以上の来訪者が見込まれている。こういった状況はマスギャザリング(集団形成:MGs)と呼ばれるが、国立病院機構三重病院小児科/臨床研究部部長の谷口清州氏は第23回日本ワクチン学会(2019年11月30~12月1日)で、マスギャザリングがもたらす感染症リスクについて過去の事例を紹介するとともに、対応策としてのワクチン接種の重要性について解説した。

短期間で病原体が輸出入されるリスクのあるMGs

MGsとは、一定期間に限定された地域に、多人数の集団が同一目的で集まる状況を指し、オリンピックやワールドカップといったスポーツイベント、宗教や文化に関わる大規模集会などが含まれる。もちろんMGsでなくとも、海外からの入国者(インバウンド)の増加は輸入感染症のリスクを高めるが、MGsの際の輸入感染症リスクの特徴として、谷口氏は①一般的に知られていない感染症が短期間に輸入される可能性があり診断が難しい②流行地域から非流行地域への輸入は早期探知が遅れた場合にアウトブレイクを引き起こす可能性がある③重症化リ

スクの高い疾患が含まれる④患者発生後の対応が課題⑤元々日本になかった病原体が日本に根付く可能性がある⑥訪問者が母国に帰る場合に病原体を逆輸入してしまう一などを挙げた。

髄膜炎菌感染症のアウトブレイクをもたらした 2000 年のサウジアラビア・メッカへのイスラム教巡礼 (Hajj)

ワクチンで予防可能な疾患 (VPDs) に対する予防接種が最も重要

ワクチン接種普及のためにメッセージ発信の工夫を

<https://www.titech.ac.jp/news/2020/046060.html>

2020.01.23

東京工業大学

「スライムの化学」を利用した第 5 のがん治療法液体のりの主成分でホウ素中性子捕捉療法の効果を一挙に向上

要点

- 液体のりの主成分であるポリビニルアルコールを中性子捕捉療法用のホウ素化合物に加え、治療効果を大幅に向上。
- マウスの皮下腫瘍に対する治療効果はほぼ根治に近いレベルを実現。
- 臨床応用を目指し、ステラファーマ株式会社の協力を得て研究を推進。

概要

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所の野本貴大助教と西山伸宏教授 (川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター主幹研究員兼任) の研究グループは、液体のりの主成分であるポリビニルアルコール^[用語 1]を中性子捕捉療法用のホウ素化合物 (ボロノフェニルアラニン=BPA)^[用語 2]に加えるだけで、その治療効果を大幅に向上できることを発見し、マウスの皮下腫瘍をほぼ消失させることに成功した。

BPA はがんを選択的に集積することができる優れたホウ素化合物であるが、がんに長期的に留まることができず、その滞留性を向上させることが強く望まれていた。野本助教と西山教授は、スライムの化学^[用語 3]を利用してポリビニルアルコールに BPA を結合することにより、結合させた物質ががん細胞を選択的かつ積極的に取り込まれ、その滞留性を大きく向上できることを発見した。さらに、京都大学研究用原子炉にて、マウスの皮下腫瘍に対するその治療効果を検討した結果、ほぼ根治することを確認した。本研究成果は、従来の方法では治療困難ながんに対する革新的治療法として応用が期待される。

本研究成果は 2020 年 1 月 22 日 (米国東部時間) に米国のオープンアクセスオンライン科学誌「*Science Advances*」に掲載された。また本研究の臨床応用を目指し、ステラファーマ株式会社^[用語 4]の協力を得て研究を進める予定である。

背景

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)^[用語 5]は、ホウ素 (^{10}B) に対して熱中性子^[用語 6]を照射することにより核反応を起こし、細胞傷害性の高いアルファ粒子^[用語 7]とリチウム反跳核^[用語 8]を発生させて、それによりがんを治療する方法である (図 1)。従来の方法では治療することが困難な再発性のがん、多発性のがんに対しても有効であるため、第 4 のがん治療法と呼ばれる免疫療法に続く、第 5 のがん治療法として大きな期待を集めている。

BNCT ではいかにホウ素をがんを選択的に集積させることができるかが重要である。現在、臨床で主に使用されているホウ素化合物はボロノフェニルアラニン (BPA) という物質である。BPA は、LAT1^[用語 9]

というがん細胞上に多く発現しているアミノ酸トランスポーターを介して細胞に取り込まれる性質があるため、選択的にがんを集積することができる化合物である。

現在、BPA の臨床試験はステラファーマ株式会社が行っており、臨床試験第 II 相において、再発頭頸部がんに対し BNCT 施行 90 日後の奏効率 71.4% という治療効果が得られている。このように使用されている BPA だが、がん細胞に選択的に集積することができるものの、長期的にはがん細胞に滞留することができないケースもあり、BPA のがんにおける滞留性を長期化できれば、BNCT の治療効果を更に向上できると考えられていた。

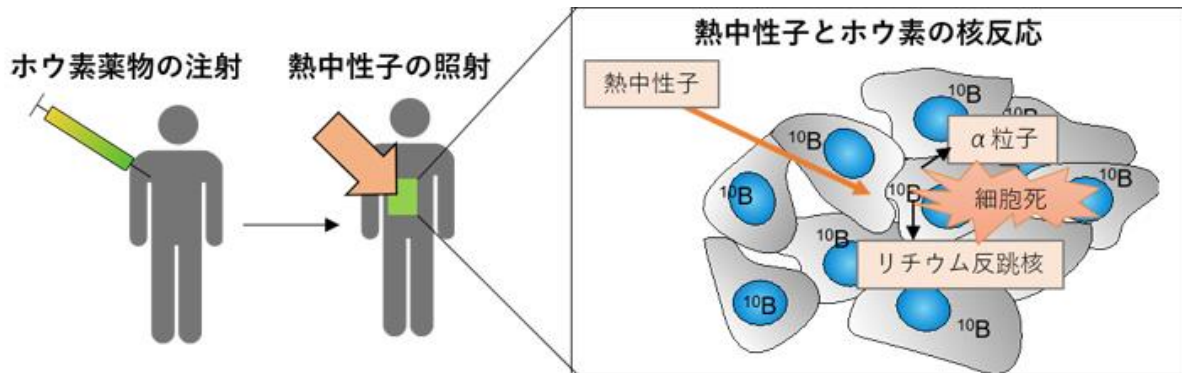


図 1. BNCT の原理

ホウ素と熱中性子が核反応を起こし、細胞傷害性の高いα粒子とリチウム反跳核を産生する。これらの粒子ががん細胞に致命的な傷害を与える。これらの粒子の移動距離は細胞1個の大きさ程度に相当するので、ホウ素をがん細胞だけに集めることが重要である。

研究成果

BPA ががん細胞に長期的に留まることができない原因の一つとして、LAT1 の交換輸送メカニズムが関連していると考えられている。LAT1 は細胞外の BPA を取り込む際に細胞内のアミノ酸を排出するが、細胞外のアミノ酸を取り込む際に細胞内の BPA を排出することもある。その結果、細胞外のアミノ酸濃度が低下すると細胞内の BPA が流出してしまう現象が起きる (図 2)。このような細胞外への BPA の流出を抑えるために、東京工業大学の野本助教と西山教授の研究グループは、液体のりとホウ砂から作られるスライムと同様の化学反応を利用した方法を開発した。

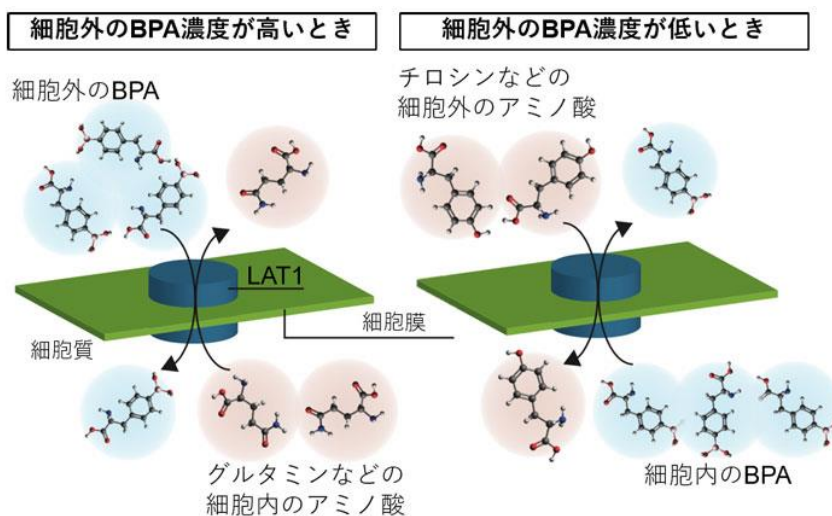


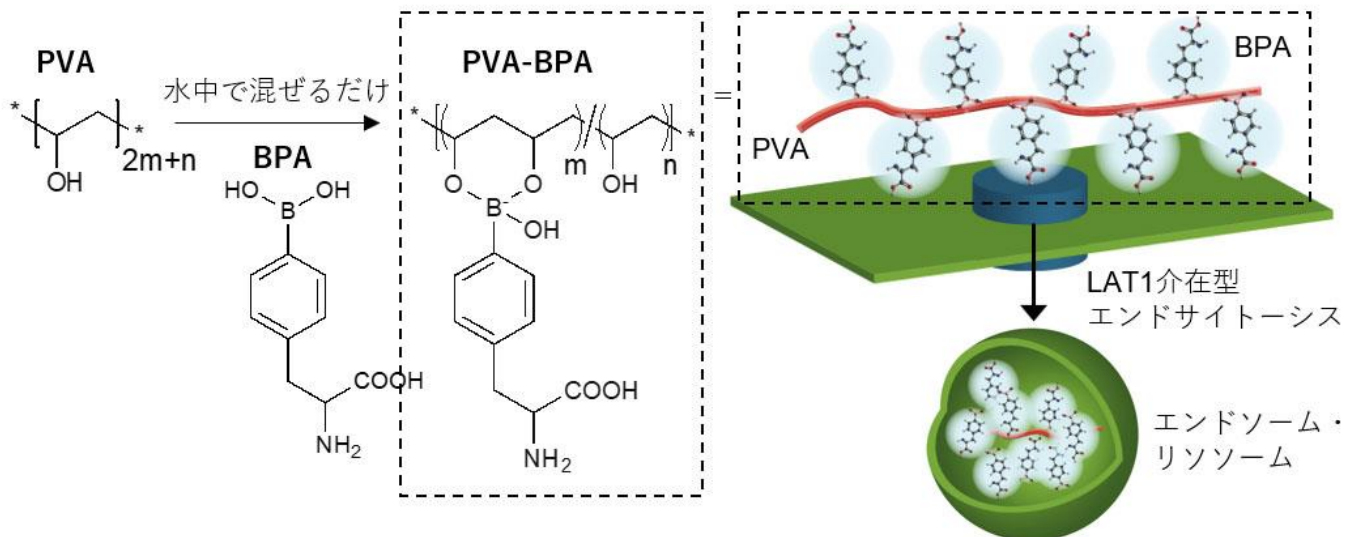
図 2. BPA の細胞内取り込み・細胞外流出のメカニズム

細胞外の BPA 濃度が高いときは LAT1 を介して BPA が細胞内に取り込まれ、細胞内のアミノ酸が細胞外に排出される。
一方、細胞外の BPA 濃度が低いときは細胞外のアミノ酸が取り込まれ、細胞内の BPA が細胞外に排出される。

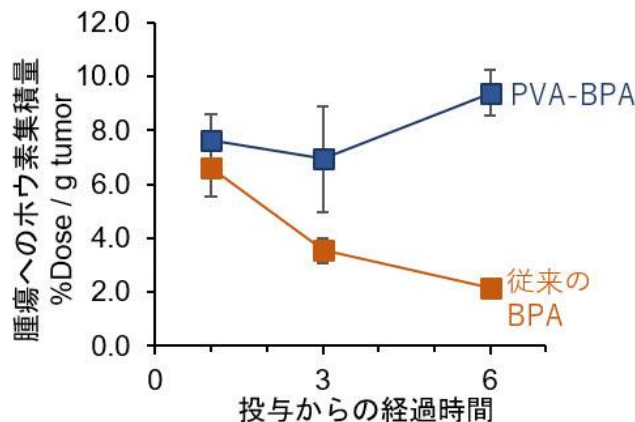
液体のりの主成分であるポリビニルアルコール（PVA）は、生体適合性の高い材料として古くから研究されてきた物質であり、さまざまな医薬品の添加物としても使用されている。PVA は多くのジオール基^[用語 10]を持っており、このジオール基はホウ酸やボロン酸と呼ばれる構造と水中でボロン酸エステル結合を形成することができる。野本助教と西山教授らはこの化学を利用して BPA を PVA に結合させたところ、PVA に結合した BPA（PVA-BPA）は LAT1 介在型エンドサイトーシス^[用語 11]という経路で細胞に取り込まれるようになり、従来の BPA が細胞質に蓄積するのに対し、PVA-BPA はエンドソーム・リソソーム^[用語 12]に局在するようになった（図 3(A)）。その結果、がん細胞に取り込まれるホウ素量が約 3 倍に向上し、細胞内で高いホウ素濃度を長期的に維持することが可能となった。

更に、マウスの皮下腫瘍モデルを用いて、がんへの集積性を評価したところ、従来の BPA と同等以上の集積性を示した（図 3(B)）。従来の BPA は徐々に腫瘍内の集積量を低下させた一方で、PVA-BPA はその高いホウ素濃度を長期的に維持することができた。そして、熱中性子を照射すると、PVA-BPA は強力な抗腫瘍効果を示し、ほぼ根治に近い結果を得ることができた（図 3(C)）。

(A) 今回発明したPVA-BPA



(B) 腫瘍への集積性・滞留性



(C) BNCTの効果

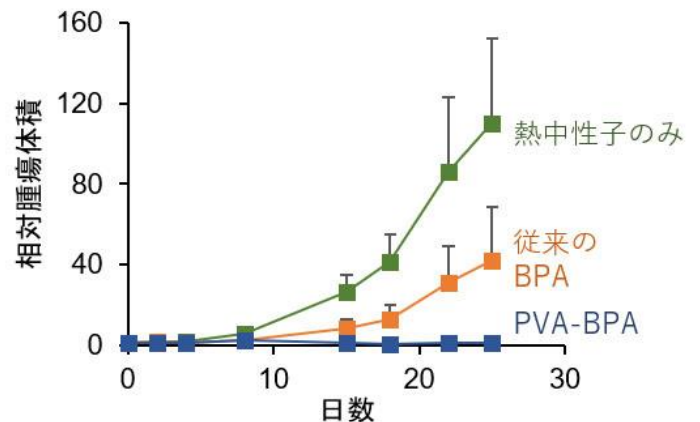


図 3. 研究成果の概要

(A)

今回発明した PVA-BPA：スライムの化学を利用して BPA を PVA に結合した。PVA-BPA は LAT1 介在型エンドサイトーシスにより細胞に取り込まれエンドソーム・リソソームに局在するようになる。

(B)

腫瘍への集積性・滞留性：PVA-BPA は、従来の BPA と比較して優れた腫瘍集積性と滞留性を示した。

今後の展開

BNCT の開発において、我が国は最先端の研究をリードしている状況である。この BNCT の最先端研究を支えてきたのは、我が国の学術界で唯一、BNCT に必要な中性子を産生することができる京都大学複合原子力科学研究所の研究炉 (KUR) の役割が極めて大きい。今後も PVA-BPA の効果をより詳細に明らかにすべく、KUR を中心にした基礎研究を推進する予定である。

一方、最近の臨床研究においては、BNCT の普及を目指した加速器型中性子線源が主流になっている。しかし、現状の加速器型中性子線源による熱中性子の産生量では、浅い部位のがんに適応が限定されると考えられている。治療の適応を深部まで広げるためには、がん組織内のホウ素濃度を長期的に高く維持することが求められており、この点において本研究成果の PVA-BPA は大きく貢献できるものと期待される。

また、PVA-BPA はスライムを作るように、水中で PVA と BPA を混ぜるだけで簡単に合成することが可能である。製造が容易である上に治療効果も非常に優れていることから本研究成果は極めて実用性が高いと考えられる。今後、ステラファーマ株式会社の協力を得て更なる研究を行うことになり、安全性を精査しながら臨床応用への可能性を検討していく予定である。

追記 (研究の経緯)

本研究成果は精力的に活動する多様な研究者が集まる東京工業大学という土壌があってこそ生まれたといえる。野本助教と西山教授は精密設計高分子を基盤にした薬物送達システムの開発に従事し、特に光などの物理エネルギーに応答して治療効果を出す化合物をがんを選択的に送達する技術の開発を継続的に行ってきた。

2013～14 年に野本助教と西山教授が着任した科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 (当時、資源化学研究所) には、中村浩之教授 (2015～19 年、中性子捕捉療法学会会長) がおり、3 人で BNCT に使用する薬物をがんに届ける方法について研究の議論を重ねてきた。その途中の 2016 年、大隅良典名誉教授がノーベル生理学・医学賞を受賞し、主流となる研究を追いかけるのではなく、誰も注目しないような側面に焦点を当てて研究をすることが面白いということを学内の講演会で強調された。

大隅名誉教授のこのメッセージに鼓舞され、野本助教と西山教授は薬物の代謝という今までに焦点が当てられなかった側面に着目し、今回の BPA のがん細胞における滞留性の向上についてアイデアを着想した。野本助教と当時、修士課程学生の井上透矢氏が中心になって実験を重ね、BNCT の評価に必要とされる研究手法については中村教授から助言を受けて進め、本研究成果につながった。

本研究のコンセプトはまさに教職員と学生が一丸になった “Team 東工大” により創出されたものである。そして、我が国の学術界で唯一 BNCT に必要な中性子を産生することができる京都大学複合原子力科学研究所と、最先端の分析機器を備える川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター (iCONM) の助力を得て、BNCT に有用な研究成果であることが明らかになった。