

II 研究班提言

平成27年3月18日

感染症発生動向調査事業における病原体検査に関する提言

平成26年度厚生労働科学特別研究
「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」
研究班とりまとめ

研究代表者 調 恒明	山口県環境保健センター	所長
研究分担者 大石和徳 宮崎義継 小澤邦壽 佐多徹太郎 橋本修二 皆川洋子 高橋和郎 四宮博人 岸本剛 神谷信行 三崎貴子	国立感染症研究所 国立感染症研究所 群馬県衛生環境研究所 富山県衛生研究所 藤田保健衛生大学 愛知県衛生研究所 大阪府立公衆衛生研究所 愛媛県立衛生環境研究所 埼玉県衛生研究所 東京都健康安全研究センター 川崎市健康安全研究所	感染症疫学センター長 真菌部長 所長 所長 衛生学教授 所長 副所長 所長 副所長 主任 企画・調整担当課長

はじめに

近年、新興・再興感染症等の増加により国及び自治体による感染症対策の重要性が高まっている。国内では2013年の重症熱性血小板減少症候群の日本における初めての患者の報告、同年の風しんの流行に伴う40例を超える先天性風しん症候群の発生、2014年のデング熱の国内感染など、また国外においては鳥インフルエンザH5N1、H7N9、中東におけるMERSコロナウイルス、西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行など新たな問題が持続的に発生しており、早期に効果的な対策を行うための迅速な検査診断と分子疫学等による病原体の詳細な解析が求められている。さらに世界的には薬剤耐性菌が急速に拡がっており、我が国においても耐性菌の増加を阻止するための遺伝子検査等に基づく監視と対策が重要となっている。

このため、感染症の原因病原体について、頻度が低く重症度が高いものについては主に検査診断を目的として全例について、発生数が多いものについては一定数について病原体を検出・分離し、病原体の基本的性状解析に加えて、分子疫学及び血清型、薬剤耐性、病原性の変化等の把握を目的として、広域的に継続して調査する必要がある。

一類感染症は国立感染症研究所で検査が行われるが、その他の二類から五類までの感染症は原則として地方衛生研究所で検査が行われる。地方衛生研究所で実施さ

れる鳥インフルエンザH5N1等の二類感染症では、検査結果に基づき、患者の入院措置等の感染拡大防止策がとられる。また、麻しん、風しんについても、それぞれの感染症特定予防指針に基づき地方衛生研究所において実施するPCR検査による早期の診断結果が、自治体の感染拡大防止策の根拠となる。麻しん、風しんの指針では、我が国における排除目標を掲げており、地方衛生研究所において決定されるウイルスの遺伝子配列情報が排除状態を証明する科学的根拠となる。

この様に、自治体による感染症の検査は極めて重要であるが、これまでその検査の精度を保証する法的規定はなかった。加えて、近年の地方分権、自治体の財政難により、多くの地方衛生研究所では、機能低下が起こっており、地方衛生研究所と国立感染症研究所の協同によって全国に張り巡らしている病原体の監視ネットワークが機能不全に陥る可能性もある。

平成26年11月14日に成立した「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の一部を改正する法律」では、検体検査の質の向上を図るため、「知事が入手した検体について、知事による検査の実施、検査基準の策定、厚労大臣から知事に対する提出の要請」の規定が設けられた。国及び自治体による感染症の検査を法律で規定することにより感染症対策の強化を図ることがこの法改正の目的の一つである。感染症の行政検査は、感染症発生動向調査事業実施要綱（以下、実施要綱）に基づいて実施されているため、今回の法改正に伴い平成11年に施行された実施要綱を見直し、病原体検査の方法、精度管理等について記載する必要がある。

この法改正によって、自治体による感染症の検査の質を確保するための明確な規定が初めて定められる。既に規定が設けられている食品衛生法における化学的検査と異なり、感染症の検査は検査対象となる疾患は多岐にわたり、また一つの感染症に対する検査方法も多様である。従って、精度管理の導入については検査の特性を踏まえて慎重に行う必要がある。また、地方衛生研究所における調査研究は、我が国の公衆衛生の最前線における感染症対策に対して重要な貢献を行ってきた。さらに、感染症法で規定されていない原因不明の感染症について病原体の検索を行う事も地方衛生研究所の重要な役割の一つであり、今後この重要性は増していくと考えられる。

今回の法律改正により、結果的に感染症危機管理に必要な地方衛生研究所の柔軟な検査対応能力が後退することは避けなければならない。

このことを踏まえて、平成26年度「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」研究班では、1. 自治体における感染症検査の精度管理のあり方、2. 感染症発生動向調査事業で実施される個々の感染症の検査の目的、3. 五類感染症の適切な検査数、4. 結果の利用、5. 今後の方向性、6. 全国でサーベイランスを効果的に実施するためのレファレンスセンター事業、について検討を行った。これに基づき以下にとりまとめた。

1. 地方衛生研究所における検査の質の確保について

基本的考え方：感染症の検査の質の確保については、感染症検査の特殊性を理解した上で行う必要がある。感染症の検査においては、1つの病原体の検査についても、複数の方法が存在する 경우가多く、検体の種類、検査の頻度、目的等に応じて使い分けられている。また、新興感染症の場合は標準的な検査方法が確立されていない場合もある。原因究明を目的とする検査では確立された道筋がなく、臨床診断から検索すべき病原体を推測して検査を行い、正解にたどり着く場合が少なくない。従って、通常の検査にはある程度の自由度を残す必要があり、厳格な精度管理は、検査結果が、入院措置、就業制限等、公衆の社会的活動に影響を与える対策の根拠となる検査であり、且つ確立した検査法が存在する検査について適応されるべきである。

(1) 検査のための標準作業書

検査の正確な実施のためには、検査マニュアルを用意する必要がある。地方衛生研究所で検査を行う感染症について現在すでに作成され国立感染症研究所のホームページに公開されている「病原体検出マニュアル」をもとに、標準となる検査マニュアル（検査標準作業書）を地方衛生研究所全国協議会が国立感染症研究所の支援を受けて作成し、これをひな形にして各地方衛生研究所で検査標準作業書を作成することが想定される。このため、国立感染症研究所は、病原体の変化及び新規の検査方法等について常に情報を収集し、検査法の開発、検証を行い、病原体検出マニュアルを常に最新の知見、技術が盛り込まれたものとするため定期的に改訂し、地方衛生研究所の担当者と共に検証する必要がある。

(2) 検査結果の記録

検査結果の記録は、必要が生じた場合には第三者等によって検査が適切に行われたことを評価できるようにするために一定期間保存しておく必要がある。

(3) 検査の質を確保するための体制

検査の質を確保するためには、検査機関における管理体制を確立する必要がある。それには1. 全体を統括する統括責任者、2. 標準作業書、検査の記録などを管理する直接の責任者、3. これらを客観的に評価する責任者、の3者を少なくとも置く必要がある。病原体検査の法的位置づけが明確となるのに伴い、上記の体制について、本庁を含めた行政組織の中でどのように役割分担すべきかを検討する必要がある。

(4) 人材育成

検査の精度を確保し維持するためには、人材の確保とその教育が最も重要である。感染症の検査では、検査の実施者は病原体取扱者として、病原体による感染、漏洩等の事故を防ぐためのバイオセーフティーに関する基礎知識を最低限必要とする。また、地方衛生研究所では高度な技術を必要とする検査を行うため、検査の実施者

に対して、施設内部におけるOn-the-Job Trainingを計画的に実施すると共に、国立保健医療科学院など国が提供する実技を含む研修を、計画性をもって定期的な受けさせる必要がある。また、予期しない新興感染症などに対応する能力を培うために関連学会などに出席し最新の知識を取り入れることが望ましい。加えて、感染症検査に初めて精度管理を導入することから精度管理責任者が行うべき業務の方法を確立しその研修を行う必要がある。

(5) 機器の保守管理

感染症の検査のためには検査機器が必要であり、正確な検査結果を得るためには機器が正常に稼働することが必須である。そのためには、遺伝子配列決定装置（シーケンサー）、リアルタイムPCR、安全キャビネット、遠心分離機など少なくとも主要な機器について年間保守管理点検計画を作成し、機器保守管理契約等により保守管理を実施する体制が必要であり、そのための予算を確保する必要がある。

(6) 検査施設

病原体の取り扱いには病原体の分類に応じて、バイオセーフティーの規定を遵守して行う。遺伝子検査は、陽性対照DNAやPCR増幅産物の混入による疑陽性結果を防止するため、核酸抽出作業を行う室と遺伝子増幅産物の検出作業を行う室が明確に区分されていないといけない。さらに、試薬の調整を行う場所は他と区分されていること。なお、空調設備は前記の室ごとに独立していること、これらの実験室の配置は作業導線が互いに試薬等の混入を防止するための配慮を行うことが望ましい。

(7) 検体の採取、搬送と保管

自治体(都道府県等)は、感染症発生動向調査事業における病原体検査を実施するにあたり、検体の採取及び搬送を円滑に行うための実施体制を整備する必要がある。また、病原体検査の検体は、希少感染症や新興感染症などの検査診断、季節的に流行する感染症の監視を目的とした臨床検体及び、三類感染症の腸管出血性大腸菌や二類感染症の結核菌の分子疫学解析を目的とした病原体が想定される。これらいずれの場合においても、検査の質を確保するためには、検体の採取と検査機関までの搬送は適切に行われなければならない。検体の採取は、主に医療機関や検査機関が担い、搬送は、保健所職員だけでなく民間輸送業者に委託することもあることから、自治体(都道府県等、保健所設置自治体)は、病原体検査に責任を持つ立場から、検体採取及び搬送に係る実施要領を作成し、関係機関に周知する必要がある。

(8) 検査結果の総合的判定（都道府県知事等による）

検査結果は、患者の疫学情報、臨床症状と照らし合わせ、総合的に判断して整合性がとれていることを確認したうえで最終的な検査判定結果とする必要がある。検査結果が患者の入院の根拠等となる新型インフルエンザ、二類感染症、また積極的な感染拡大防止策が必要な麻しんや風しんなど、個別の検査結果がもたらす社会的

影響が大きい検査については、検査担当者と感染症の専門家が議論して正しい判定結果を導き出す体制を準備することが望ましい。なお、検査結果は法律に基づき都道府県知事等が国等に提出することとなるため都道府県知事等は、検査結果を正しく得るための体制を構築する必要がある。

2. 感染症発生動向調査事業における病原体検査の目的

(1) 病原体調査の目的

感染症の発生情報を正確に把握し分析した結果を医療関係者へ情報提供し、わかりやすく国民に情報発信することは、感染症対策の基本となるものである。これまでも医師等の医療関係者の協力のもと、的確な体制を構築すべく努めてきた。

患者情報の収集等については、感染症法に規定されているものの、病原体検査に必要な検体等の提供あるいは自治体の検査の実施等については、長らく明文化されておらず、各自治体/地方衛生研究所による不断的努力により実施されてきた。

今般の改正にあたり感染症法に基づく病原体検査の目的を明確にしておく必要がある。

1) 国民の健康に重大な影響を及ぼす一類、二類感染症については、危機管理の観点から、感染症の特徴に応じた対策を迅速に講じる必要があるために、検体を確保し、また精度の高い検査を実施することで病原体の性状を正確に把握し、入院等勧告措置のための根拠として検査を行う。結核菌については、分子疫学を行うことにより集団発生等における疫学的裏付けを行う。

2) 三類、四類、五類全数把握感染症に関しては診断の確定や、病原体情報による知見に基づく対策を講じる（広域散発事例の発見、輸入感染症の動向把握、薬剤耐性菌の地域での広がり等）ために実施する。

3) 季節性のインフルエンザについては、ウイルスの分離及び遺伝子情報等を収集・解析することにより、病原体の性状の変化の把握、薬剤耐性株の発生状況の把握、ワクチン株選定のための評価、新たな感染症との比較調査を目的としてそれぞれの性状解析を行う。

4) 五類定点把握感染症については、国内において季節的に流行する感染症について、一定の頻度で検体を採取し病原体を分離、解析することによりその病原性等を明らかにし、国民及び医療従事者へ情報提供することを目的として実施する。

(2) 個々の感染症における検査の目的、検査方法

研究班の検討により個々の感染症の検査の意義を報告書にまとめており、ここでは概略を別添資料1として本提言の一部として末尾に置く。資料に記述した感染症検査の重要性を認識した上で、国及び都道府県等は、今後も検査体制の強化・維持に努める必要がある。

3. 病原体検査の実施数について

これまで、病原体検査の実施数について明確な基準はなかったが、本研究班では、インフルエンザ及びその他の五類定点把握感染症の検査検体数について検討を行ったので提言する。

(1) インフルエンザの検査検体数

インフルエンザウイルスは、毎年重症度などが異なる亜型が流行するため流行期間中に継続的に亜型を把握することが重要である。流行期における亜型の推定を一定の精度で確保することを目的として、都道府県ごとに病原体定点数及び検体採取数を決定した。定点あたりの患者発生数が都道府県単位で1を越え流行期に入った時点から1を下回るまでの間、毎週各定点医療機関から1検体を採取し、自治体において遺伝子検査及びウイルス分離を行う。流行期は概ね16週間となると推定され、全国で約8,000検体が検査されることとなる。非流行期においても月に1検体程度を採取し検査を行う。これは、インフルエンザの流行初期にはそのシーズンの流行株の予測となり、流行後期には翌シーズンの予測となるためである。また、季節性以外の亜型のインフルエンザウイルスを含め予期しない急性呼吸器感染症の監視のために通年の一定数の検体採取が必要である。

なお、インフルエンザ流行初期の検体採取は、集団発生の検査により実施することとなっている。(インフルエンザの防疫対策について 昭和48年9月20日 衛情第一〇二号 各都道府県・各指定都市衛生主幹部(局)あて 厚生省公衆衛生局保健情報課長通知)

(2) インフルエンザ以外の五類定点把握疾患の検査検体数

咽頭結膜熱、手足口病、ヘルパンギーナ、流行性耳下腺炎、無菌性髄膜炎、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、百日咳については、研究班における感染症検査の意義に記載したとおり各感染症の検体を収集し病原体の把握を行う必要がある。これらの感染症については、毎年流行規模が異なることから疾患を限定せず、あらかじめプライオリティを付し、1小児科定点(患者定点の約10%)から、毎月4検体(症例)を目途に、少なくとも年間40検体を採取し検査を行う事を基本とする。感染性胃腸炎については、食中毒、施設等における集団発生に関する検体が収集されており、十分な検体数が確保されてきたため、これを継続して行う。

(3) 性感染症定点、眼科定点、基幹定点

眼科定点の対象疾患は、流行性角結膜炎であり、流行に応じて検体を採取する。性感染症定点については検査数を指定せず、必要に応じて検体を採取する。基幹定点からの検体は、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎、感染性胃腸炎(ロタウイルス)であるが、必要に応じて検体を採取する。

4. 病原体検査の結果の利用について

(1) 病原体情報の還元

これまでも患者情報については週報、月報、年報を地方自治体が設置する地方感染症情報センターにおいて作成、発行し、国民、医療従事者、教育関係者等に対して情報の還元を行ってきた。感染症情報に加えて病原体を検出、解析することによって、流行している感染症の症状、重症度を推定できることから、病原体の情報を可能な限りリアルタイムに患者情報と関連づけて解析し結果を還元することが必要である。情報発信は、週報、月報等として地方感染症情報センターが運営するホームページに掲載する等により行う。また、医師会など地域の医療従事者との会合等を通じて定期的に情報提供することが望ましい。今後は、検査結果の報告が義務づけられることから、地方衛生研究所においては、感染症サーベイランスシステム（NESID）に可能な限り速やかに検査結果を入力する必要がある。このため、NESIDのコンピュータシステムについて処理速度の高速化など継続的に改善していく必要がある。また、基幹地方感染症情報センターと地方感染症情報センターの間及び近隣自治体におけるNESID情報の共有を促進し、自治体を超えて包括的に感染症情報を解析することが今後重要となる。中央感染症情報センターにおいては、患者の臨床症状及び検査情報を解析し、感染症発生動向調査週報（IDWR）、及び病原体微生物情報IASR）に反映する必要がある。

(2) 感染症発生動向調査事業により収集、分離された病原体の保存

分離された病原体は、検査診断のツールとして利用される他、学術的な研究材料、またワクチンや治療薬の開発のための材料としても不可欠である。病原体は貴重な遺伝子資源であり、国立感染症研究所及び地方衛生研究所において長期的に保存することが望ましい。

5. レファレンスセンター事業

レファレンス事業は、平成9年3月14日 厚生省発健政第26号 厚生省事務次官通知「地方衛生研究所の機能強化について」における「地方衛生研究所設置要綱」では、「地方衛生研究所は、国立試験研究機関及び他の地方衛生研究所と連携して、試験検査に不可欠な標準品及び標準株を確保・提供するなどレファレンスセンターとしての役割を担うとともに行政検査等の精度管理を行うものとする。」とされている。

現在、1) 自治体を越えた地域の代表となる地方衛生研究所を定め、検査体制を構築する必要がある希少感染症、2) ほぼすべての地方衛生研究所で検査が行われており、検査診断の重要性から、検査法の開発、標準化、精度管理を行う必要がある感染症等として16の感染症について国立感染症研究所等に中央レファレンスセンターがおかれ、全国で6-10カ所程度の地方衛生研究所が地方レファレンスセンターとして選定されている。レファレンスセンター活動は支部内の検査体制の向上を図ることを理念としつつも、この様な自治体間の相互支援としては、緊急事態の際

に発動する知事等の自治体間の協定を除いて広域連携の枠組みがない。

このため諸活動はボランティアに頼らざるを得ず、活動は厚生労働科学指定研究等の限られた財源により運営されてきた経緯がある。病原体検査の質の信頼性を確保するためには、既存の制度を有効活用することを視野に入れ、今後は継続的に実施できる事業体制を構築する必要がある。

6. 感染症発生動向調査事業における今後の検討課題

(1) 感染症発生動向調査事業における検査対象疾患の見直し

感染症発生動向調査事業が開始された平成11年の時点では、遺伝子検査が普及しておらず分離培養法を用いた検査法が主体であった。その後、高度な遺伝子検査技術が導入され、新たな感染症も発見されている。従って、検査対象疾患はこれらの変化に応じて目的に即した見直しが行われるべきである。

具体的には、ウイルス性呼吸器感染症を五類定点把握疾患とすることを検討することを提案する。近年、呼吸器感染症の原因ウイルスとしてヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトボカウイルスなどが発見され、インフルエンザ、RSウイルス以外の急性呼吸器感染症の原因病原体として主要なウイルスである事が確立されてきた。NESIDの病原体入力データ等によると、これらの感染症について、すでに地方衛生研究所において相当数の検査実績がある。これらのウイルスは、しばしば重篤な肺炎、気管支炎を発症し老人福祉施設等における集団感染症の原因となる事がおもに地方衛生研究所の検査で明らかとなってきた。今後これらのウイルスについて地方衛生研究所において一定数検査を行い、感染拡大の程度、重症度、発症年齢等のデータを蓄積し、流行に対して適切な感染症対策を実施する事が考えられる。

本提言では、上記感染症を新たに加えることの検討を提案するに留めるが、これまで発生動向調査事業の対象疾患となってきた五類定点把握疾患等については、検査診断技術の開発、治療法の変化、薬剤耐性病原体の出現等に応じて定期的に見直す必要があり、今後は、公衆衛生、感染症の専門家から組織される厚生労働科学研究班等により検討することが望ましい。

(2) 原因不明の感染症への対応

感染症発生動向調査は、医師の臨床診断に基づき検査を行う事が基本であることから、原因不明の発熱疾患についての行政検査はこれまで位置付けがなされていなかった。2013年に日本で初めて報告されたSFTS（重症熱性血小板減少症候群）を例にとると、遡り調査により少なくとも2005年の患者血清からウイルスが検出され、第1例報告以前に既に多くの患者が発生していたことが明らかとなった。患者の発生にも関わらず病原体の検索がなされていなかったことになる。現在では、原因不明感染症について、次世代シーケンサーを用いた臨床検体のメタゲノム解析による病原体検出が国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターにおいて可能となっており、地方衛生研究所と国立感染症研究所のネットワークにより原因不明検

体の検査にも対応できるような体制を積極的に構築する必要がある。検査は、地域における基幹的医療機関の感染症専門家により原因究明を求められた原因不明感染症等を対象として行うことが考えられる。

(3) 感染症による社会的損失の試算に基づく感染症対策

感染症が社会にもたらす影響を明らかにするには、感染症の患者数、重症度（休業日数）、入院日数などを推計し、企業活動、医療に与える負荷などを元に社会的損失を試算する必要がある。今後の検討課題としては、この様な試算を行い、これ元に適切な感染症対策を計画し、社会的損失の低減を図る事を目標とすることが考えられる。

別添資料 1

「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」研究班提言のうち、感染症発生動向調査事業における個々の感染症の病原体検査の目的、実施方法の概略を以下にまとめる。

1) 一類感染症

原則として国において検査を行う。ただし、国内において複数の患者が発生し、検体搬送に困難が生じた場合及び国における対応が困難となった場合は個別に検討する必要がある。

2) 二類感染症

結核を除く二類感染症については、自治体において精度管理された検査体制を構築し、原則として全例自治体において検査を行う。結核については、「結核に関する特定感染症予防指針」に基づき、VNTR (Variable number of tandem repeat) 法等による分子疫学解析を行い、必要に応じて薬剤耐性についても検査を行う。

3) 三類感染症

三類感染症では、腸管出血性大腸菌感染症の発生患者数が最も多く、自治体は患者及び無症状病原体保有者からの分離菌株を、原則として国立感染症研究所に送付し、MLVA (Multiple-locus variable - number tandem repeat analysis) 法等によるDNA分析を行っている。今後は、迅速性高めるために地方衛生研究所で検査を行い施設間で比較可能なデータを取得できる体制を構築する必要がある。細菌性赤痢、腸チフス、パラチフス、に関しては、海外渡航関連が多いが近年国内発生例もあり、原因追究のため分離菌株のデータ蓄積（血清型別、薬剤感受性）が必要である。コレラについては分離菌株の血清型と毒素型の同定検査を準備する。

4) 四類感染症

四類感染症の多くは希少感染症であり可能な限り全数について自治体において検査を行う。

エキノコックス症は、単包条虫と多包条虫の2種が主たる原因である。前者は全例輸入感染事例であるが、後者は近年北海道全域に拡大し本州への伝播が懸念され、両者の区別は感染原因を知る上で重要である。マラリアは輸入例に限られるが、年間50～70例の報告がある。熱帯熱マラリアは進行が速く重症化しやすいため、迅速な診断・治療が求められる。

Q熱は希少感染症であるが実態が明らかではないため、実施可能な地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所で対応する。炭疽は1994年以来ヒトでの国内発生はないが、生物テロの可能性も含め将来的な発生への備えとして、地方衛生研究所で最小限必要な培地や遺伝子検査(PCR)の準備をする必要がある。ボツリヌス菌は一般の医療機関では検査ができないため、地方衛生研究所もしくは国立感染症研究所で菌と毒素型の同定を行う。野兔病は海外での発生は依然多く、バイオテロの危惧もあるため監視の必要があり、国立感染症研究所と実施可能な地方衛生研究所で菌同定と遺伝子検査(PCR)、血清学的検査(抗体検出)に対応する。レプトスピラ症は、近年患者数が減少したが、最近でも散発的な発生が報告され、世界的な流行からの輸入

感染例も報告されている。国立感染症研究所と実施可能な地方衛生研究所で、菌同定、PCR検査、抗体検出等に対応する。

レジオネラ症は四類感染症中で最も報告数が多く（年間約1000例）、重症例も多いが、ほとんどが尿中抗原によって診断されており、臨床分離株の情報が著しく欠落している。今後分離株を用いた病原体サーベイランスが行われる必要がある。

リケッチア・クラミジア感染症については、つつが虫病と日本紅斑熱は報告数が多く、一般の医療機関で検査診断が困難であることから、地方衛生研究所においてPCR検査等により対応する。オウム病は報告数は少ないが、発生した場合には集団例に拡大するリスクが高いため、検査は実施できなければならない。

A型肝炎、E型肝炎は、それぞれA型、E型肝炎ウイルスによって経口的に感染し引き起こされる急性肝炎である。患者便からPCR法でウイルス遺伝子を検出し、遺伝子配列による分子疫学を行うことは感染経路を推測する上で重要である。

ウエストナイル熱（ウエストナイル脳炎を含む）は、国内発生はなく、疑い患者については地方衛生研究所もしくは国立感染症研究所において検査診断を行う。

デング熱は、2014年の国内感染例をうけて、「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」が検討され2015年4月に告示/適応される予定である。これに基づき、今後は可能な限り全例のデング熱患者についてPCR法で検出し分子疫学により感染経路を究明することが求められる。

狂犬病は、アジアを含む諸外国のほとんどで流行しており、我が国でも1970年と2006年に輸入患者を経験している。国内における狂犬病の清浄性を証明するためには、海外からの侵入をヒト及び犬等の動物について監視する体制が必要である。

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。）は、2013年に我が国で初めて報告されたことから臨床像、治療法などが未だ確立していない。また、医療機関で検査診断は行われていないことから地方衛生研究所においてPCR法で検査を行い、医療機関に結果を還元することで、治療、感染防止、臨床像の確立に役立てる。ウイルスの分布状況などを知るために地方衛生研究所において決定した遺伝子配列に基づく全国的な分子疫学的解析は重要である。

鳥インフルエンザ（H5N1及びH7N9を除く）については、現在日本においてヒトの感染者は確認されていないが、野鳥や家禽の鳥インフルエンザ発生は2005年以降ほぼ毎年探知されており、農家等濃厚接触者及び防疫作業従事者の健康監視において、インフルエンザウイルス病原体検出並びにA型H亜型決定検査の準備は不可欠である。

日本脳炎は医療機関における血清抗体価の検査が重要であるが、地方衛生研究所に脳炎として検査依頼があった場合には、日本脳炎ウイルス検索の必要がある場合があり遺伝子検査に備えることが望ましい。

なお、四類感染症のうち、黄熱、オムスク出血熱、回帰熱、キャサヌル森林病、サル痘、腎症候性出血熱、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、ニパウイルス感染症、ハンタウイルス肺症候群、Bウイルス病、鼻疽、ブルセラ症、ベネズエ

ラウマ脳炎、ヘンドラウイルス感染症、発しんチフス、リッサウイルス感染症、リフトバレー熱、類鼻疽、ロッキー山紅斑熱、ライム病、コクシジオイデス症については、国内発生がないか極めて希であることから原則として国において検査を行うことが想定される。

5) 五類全数把握感染症

麻しん及び風しんについては、感染症特定予防指針に基づき検査を行う。特に麻しんは感染力が高い疾患であり、自治体において遺伝子検査による確定診断を可能な限り全数について迅速に行い感染拡大防止に努める必要がある。また、ウイルスの遺伝子配列を決定し疫学調査とあわせて感染経路を特定すること、遺伝子配列データを国において集約し、海外の検出株と比較することにより国内流行の実態を調査し、排除状態を証明することが重要である。風しんについても特定感染症予防指針により、アウトブレイク対応、疫学的解析等における遺伝子検査の重要性が指摘されておりウイルス遺伝子検査を可能な限り自治体において行う。

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、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く。）は、麻しん、インフルエンザ、手足口病、咽頭結膜熱、ムンプスなどに併発すると考えられ、注意喚起及びウイルスの中樞神経系への侵襲性の変化を監視するために分離、解析を行う。

播種性クリプトコックス症は重症化すると死亡率が高く、一般の医療機関では同定できないため、国立感染症研究所で菌種同定を行う。

薬剤耐性菌の重要性は、近年ますます増大している。バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症は、国内発生はないが発生すれば社会的影響が大きく、地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所で薬剤耐性遺伝子を同定する。

薬剤耐性アシネトバクター感染症は、まだ多くないが院内感染で死亡例があり、地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所で薬剤耐性遺伝子を同定する。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症は、最後の切り札であるカルバペネム系抗菌剤に対する耐性菌による感染であり、临床上大きな問題である。耐性遺伝子は種を超えて効率よく伝搬するプラスミド上に存在し、耐性菌の同定、薬剤耐性遺伝子の解析による分子疫学を地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所で実施する必要がある。

侵襲性髄膜炎菌感染症は、発症から急速に進行して死亡する場合があります。分離菌株の血清型別及び薬剤感受性試験を地方衛生研究所で実施する。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、急激に進行する場合、死亡率が高く、全例について分離菌株の血清型別等、薬剤感受性試験を地方衛生研究所で実施し国立感染症研究所に分離株を送付し解析、保存が行われている。アメーバ赤痢は、性感染症として近年増加しており、国内では欧米とは異なる浸淫性を示し、監視の意義が高い。顕微鏡による病原体検出、ELISA法による抗原検出、遺伝子検査等が実施される。

6) 五類定点把握疾患のうち病原体検査の対象疾患

細菌性の感染性胃腸炎の主要な原因はサルモネラ属菌とカンピロバクターによるものである。サルモネラ属菌の顕著な薬剤耐性化等を考慮して、分離菌株の同定、

血清型別、薬剤感受性試験を地方衛生研究所において実施する。カンピロバクター属菌は、細菌性食中毒の最も多い原因菌であり感染後ギランバレー症候群を起こすことがある。病原体の継続的監視による菌の同定、血清型別、遺伝子型別、薬剤感受性試験により、食中毒以外の散発感染症例を含めた状況を把握できる。A群溶血性レンサ球菌咽頭炎については、迅速検査で把握できない血清型、薬剤感受性等について検査を行う。百日咳菌の監視はワクチン政策の決定に必要であり、中国等で耐性菌が増加していることから、国内での分離株の状況を把握することは治療法を決定する上で重要である。また、近年、成人の症例が増加していることから、その原因菌の実態を把握する必要がある。菌の分離同定、遺伝子検査(PCR/LAMP)、薬剤感受性試験を実施する。

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。)は、症候群としてモニタリングされているので、継続して評価し流行に変化が生じた場合は、その原因菌を同定する等、適時な調査を可能にする必要がある。

咽頭結膜熱の起因病原体はアデノウイルスであり、毎年流行する遺伝子型が変化し、重篤度、症状など臨床像が異なるためウイルスの分離と解析が重要である。

ウイルス性感染性胃腸炎のうち、ロタウイルスに関しては、2011年11月以降ワクチンが導入されたため、ワクチン導入前後での遺伝子型の変化をモニタリングすることで、ワクチンによる選択圧の有無、流行していなかった遺伝子型の出現などについての監視が可能と考えられる。ノロウイルスに関しては、2012年後半から遺伝子型GII. 4の新しい変異型(Sydney 2012)の出現に関係すると考えられる世界的な流行が見られるなど、今後のウイルスの変異に関する監視は重要である。

手足口病は、毎年流行するウイルスの血清型が異なり、時として大規模な流行が認められるためウイルスの分離と解析が必要である。特に、2011、13年のコクサッキーウイルスA6型による流行は例年の3~5倍の規模であった。水疱の状態や回復期の爪の剥落など、従来と異なる症状が認められ、過去に分離された株との比較が進められている。また、エンテロウイルス71型(EV71)は、中枢神経系の合併症が見られるためこの流行を早期に探知し、周知することは重要である。

ヘルパンギーナは、一般的に予後は良好であるが、まれに無菌性髄膜炎や急性心筋炎等の合併症を伴うことがある。毎年流行するウイルスの血清型が異なり、流行の規模がそれによって変化するため、病原体の監視によって血清型を把握することは重要である。

流行性耳下腺炎については、将来想定されるワクチンの定期接種化後は、その効果を評価する上で、国内流行株と輸入例とを厳密に区別することが求められるため、病原体の監視による国内流行株の継続的なモニタリングが必須となる。

無菌性髄膜炎は、エンテロウイルス(コクサッキーウイルス、エコーウイルス等)やムンプスウイルスが主な原因ウイルスであり、毎年異なる血清型が流行するので病原体の監視が重要である。

流行性角結膜炎は、眼科定点から提出される検体の診断名の多くを占めるアデノウイルス眼感染症であり、咽頭結膜熱と同様毎年血清型が異なるウイルスの流行がみられるので病原体の監視が望ましい。

以上の詳細については、研究班報告書の病原体サーベイランスの意義（ウイルス・細菌）の項を参照のこと。インフルエンザについては本文に記載した。

Ⅲ 分担研究報告書

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」班
分担研究報告書

インフルエンザ病原体サーベイランスの意義に関する研究

研究分担者 皆川洋子 愛知県衛生研究所

研究協力者 安井善宏、安達啓一、小林慎一、山下照夫 愛知県衛生研究所

研究要旨 インフルエンザウイルスの病原体サーベイランスを行う意義について、「季節性インフルエンザ」及び「鳥インフルエンザ」に分けて記述した。各国における季節性インフルエンザ及び鳥インフルエンザウイルスの動向監視は、世界的な季節性並びに新型インフルエンザ・severe acute respiratory infection (SARI) 対策の一翼を担っている。健康危機対応に有用なサーベイランス体制の構築には、変異ウイルスを取りこぼさない体制をめざす必要がある。

A. 研究目的

季節性インフルエンザの病原体として、毎年わが国を含む全世界で流行を繰り返し、絶えず変異が探知されるインフルエンザウイルスの病原体サーベイランスを行う意義について、主として感染症病原体監視並びに健康危機対応の観点から記述した。「鳥インフルエンザ」のヒト感染症はわが国では未だ感染症法に基づく届け出例はないが、新型インフルエンザ対策にも関連するため「季節性インフルエンザ」と併せて記述した。

B. 研究方法

本分担研究においては、愛知県衛生研究所におけるインフルエンザウイルスサーベイランス従事経験、愛知県新型インフルエンザ等専門家会議等への出席、国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターと当所を含む全国11地方衛生研究所により構成されるインフルエンザコア・サポート地衛研体制の活動、並びに地方衛生研

究所全国協議会（地全協）感染症対策部会及び東海・北陸支部活動、等をとおして収集した情報、さらに世界保健機関(WHO)・厚生労働省等関係機関並びに学術専門誌等より収集した情報に基づいて、別添のとおり「季節性インフルエンザ」及び「鳥インフルエンザ」に分けて案を作成した。これらの案を研究班が開催する2回のウイルス小班会議に提出し、出席者と議論した。報告書作成にあたっては、班会議及び小班会議における議論を反映させた。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人に係る情報の収集及び個人が不利益を被る恐れのある介入は行わないため、個人が特定されることはない。

研究計画の内容等は企業又は団体と直接の関係はなく、開示すべき利益相反はない。

C. 研究結果

1. 意見交換を実施した研究班会議は以下の通りである。

平成26年10月27日 研究班全体会議

平成 26 年 11 月 13 日 ウイルス小班会議
平成 26 年 12 月 17 日 ウイルス小班会議
平成 27 年 1 月 8 日 研究班全体会議

2. 季節性インフルエンザウイルスサーベイランスの意義

別添 1 に記したとおり。

3. 鳥インフルエンザウイルス検査の意義

別添 2 に記したとおり。

3. SARI 病原体検査としての意義

季節性インフルエンザ及び鳥インフルエンザウイルス動向監視の現状については、小田切博士による研究報告書を参照されたい。また、海外では WHO 世界インフルエンザ監視対応ネットワーク (GISRS) に参加する国内インフルエンザセンターの活動ならびに influenza-like illness (ILI) 病原体サーベイランスの一環として実施されており、季節性インフルエンザの動向把握に加えて新型インフルエンザ発生監視及び severe acute respiratory infection (SARI) 対策の一翼を担っている。別添 1 及び別添 2 に明記したとおり、臨床診断はインフルエンザあるいは SARI であるがインフルエンザ迅速診断キットが陽性でない場合や、インフルエンザウイルス以外の病原体が検出された場合には、さらなる検索・同定・型別の必要性を考慮すべきである。

4. インフルエンザウイルス病原体サーベイランスのコスト試算を別添 3 に付した。

D. 考察

毎年インフルエンザの流行期には全国で多くの患者が発生し、しばしば超過死亡も探知される我が国において「季節性インフルエンザ」ウイルス検査を毎シーズン全都道府県で実施する必要性は明白と思われるが、さらに①インフルエンザワクチンは我が国のワクチンのなかで毎年最も多くの国

民に接種されている、②わが国のオセルタミビル消費量が世界一、の 2 点も理由となる。

病原体サーベイランスは、感染症対策における主要な科学的手法の一つであり、インフルエンザウイルスのように毎年全世界で流行を繰り返しながら常に変異を蓄積している病原体に対して近い将来に用いる予防接種や抗ウイルス剤の有用性を担保するには、「季節性インフルエンザ」ウイルスのサーベイランス体制を維持し不断に動向を監視することが不可欠である。近い将来における流行規模の予測、新たな診断法・治療法開発には、現在流行しているウイルスの把握ならびに変異動向の継続的調査が有用である。

E. 結論

インフルエンザウイルスの動向監視や新型インフルエンザ発生を含む新たな変異ウイルスの探知には、「季節性インフルエンザ」及び「鳥インフルエンザ」のヒト感染疑い症例に対する病原体検査体制の確保が必要である。別添に記述したサーベイランスの意義をふまえ、新興・再興インフルエンザ発生をはじめとする健康危機管理の一環として、都道府県単位で一定レベルの病原体サーベイランス体制確保が望まれる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表 なし

学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) なし

別添 1

インフルエンザ病原体サーベイランスの意義（新型インフルエンザ、鳥インフルエンザを除く）

1. 意義:

1) 次シーズンワクチン株の選定: 現在世界各国で使用されている季節性インフルエンザワクチン(3価若しくは4価)に用いられる推奨株は、A型(H1及びH3)及びB型(4価の場合は山形及びVictoria各系統毎に)について前シーズンの各国における流行株データをWHOの選定会議において検討のうえ、年2回(南半球用と北半球用各1回)決定される。国立感染症研究所(以下感染研)はWHOのワクチン推奨株選定会議メンバーであり、アジア各国の株に加えて、日本については主に地方衛生研究所(以下地衛研)によって分離された株のデータを必要としている。

2013/14シーズン実績で全国地衛研が分離・型別した5,000株以上のうち10%程度を感染研が詳細に解析のうえ選定会議に情報提供している。

2) 型(A,B)及び亜型別流行状況の把握: 亜型内抗原性変化の追跡には、分離株及び臨床検体の確保が必須である。

PCR、LAMP等核酸増幅や迅速診断キット検査法の感度に影響する変異をはじめとして、検査法の継続的な検証にはウイルス株のサーベイランスが不可欠である。

3) 薬剤耐性サーベイランス: オセルタミビル消費量世界一の国として責務。N1におけるH275Y変異は、全国地衛研(未対応地研のみ感染研が実施)がH1分離株のほぼ100%に対して実施し、その結果は、感染研インフルエンザウイルス研究センターより流行期は1週間毎にホームページにアップロードされている。耐性変異の拡大が疑われる際には、対象となるウイルス株全てに対して実施が望ましい。

4) 新たな流行株の探知: 亜型内での大きな抗原性変化の探知や、新たな薬剤耐性変異株、若しくは神経病原性や下気道親和性等の変化した株の流行を探知、地理的拡がりの把握には、分離株が必要となる。

5) 新型インフルエンザ対策ガイドラインにおけるウイルスサーベイランス実施体制の確保: 同ガイドラインに記載されたウイルスサーベイランス実施体制の確保及び維持には、1年中インフルエンザウイルス検査を実施できる人員並びに設備を保持する必要がある。さらにもっとも検査データを必要とする海外発生～パンデミック時には、他のウイルス検査要員及び設備の動員を考慮する。

6) ワクチンの開発、改良: 1)に関連して、得られた分離株がワクチン株となる可能性がある。現在ワクチン株は発育鶏卵で分離されることが条件となっているので、臨床検体を保管しておき再度卵に接種する体制を維持する必要がある。

2. 検体: 咽頭若しくは鼻腔拭い液、鼻腔吸引液

重症例は、上記に加えて下気道分泌物(BAL(bronchoalveolar lavage)等)、血液

3. 検査対象ウイルスおよび検査法:

対象ウイルス: インフルエンザウイルス。感染症法における対象疾患は五類感染症(定点)インフルエンザであるが、鳥インフルエンザ・新型インフルエンザ等感染症が探知される可能性は否定しない。

※本サーベイランスで検体採取対象となる患者は ILI (influenza-like illness) 及び SARI (severe

acute respiratory infection)。従ってインフルエンザウイルスが陰性であった場合は、他の病原体を積極的に検索することが望ましい。

主な検索対象をインフルエンザ迅速診断キット陽性検体とすることで、高い陽性率を保つことが可能となるが、キットをエスケープする変異の出現に備えて臨床診断を優先する。

検査法:分離培養(株化細胞はインフルエンザ用に MDCK、他の呼吸器ウイルス分離には HEp-2, HeLa, Vero, RD 等。発育鶏卵)及び遺伝子検査(臨床検体から直接 PCR 若しくは LAMP 等遺伝子増幅検出法により、型・亜型を決定、分離株の遺伝子解析により抗原性や薬剤耐性マーカー等を検討)。

4. 病原体の保存:

分離株の保存に加えて、ワクチン株に用いるには発育鶏卵に検体を再度接種のうえ分離する必要があるため、一定期間は臨床検体も保存することが望ましい。抗原性や病原性(薬剤耐性を含む)に特徴のある株は、長期保存が望ましい。

【文献・ホームページ】注:全国地方衛生研究所インフルエンザウイルスサーベイランス担当者はまとめて「The Influenza Virus Surveillance Group of Japan」と表記

・WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza (July 2012)
<http://www.who.int/entity/influenza/>

[resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf](http://www.who.int/entity/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf)

・WHO FluNet http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/

・国立感染症研究所:抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス 2014年12月15日

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2068-flu/flu-dr/5264-flu-dr20141215.html>

・国立感染症研究所:インフルエンザウイルス分離・検出状況
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>

・Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M, The Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of a large cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus cross-resistant to oseltamivir and peramivir during the 2013/2014 influenza season in Japan. Antimicrob Agents Chemother (印刷中).

・Barr IG, Russell C, Besselaar TG, Cox NJ, Daniels RS, Donis R, Engelhardt OG, Grohmann G, Itamura S, Kelso A, McCauley J, Odagiri T, Schultz-Cherry S, Shu Y, Smith D, Tashiro M, Wang D, Webby R, Xu X, Ye Z, Zhang W. WHO recommendations for the viruses used in the 2013–2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from October 2012 to January 2013. Vaccine. 32(37):4713–4725, 2014.

・Meijer A, Rebelo-de-Andrade H, Correia V, Besselaar T, Drager-Dayal R, Fry A, Gregory V, Gubareva L, Kageyama T, Lackenby A, Lo J, Odagiri T, Pereyaslov D, Siqueira MM, Takashita E,

Tashiro M, Wang D, Wong S, Zhang W, Daniels RS, Hurt AC. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012–2013. *Antiviral Res* 110:31–41, 2014.

•Nakauchi M, Yasui Y, Miyoshi T, Minagawa H, Tanaka T, Tashiro M, Kageyama T.
One-step real-time reverse transcription-PCR assays for detecting and subtyping pandemic influenza A/H1N1 2009, seasonal influenza A/H1N1, and seasonal influenza A/H3N2 viruses. *J Virol Methods* 171(1):156–62, 2011.

•Ujike M, Shimabukuro K, Mochizuki K, Obuchi M, Kageyama T, Shirakura M, Kishida N, Yamashita K, Horikawa H, Kato Y, Fujita N, Tashiro M, Odagiri T; Working Group for Influenza Virus Surveillance in Japan. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1) during 2007–2009 influenza seasons, Japan. *Emerg Infect Dis* 16(6):926–35, 2010.

•Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, Gust ID, Hampson AW, Hay AJ, Hurt AC, de Jong JC, Kelso A, Klimov AI, Kageyama T, Komadina N, Lapedes AS, Lin YP, Mosterin A, Obuchi M, Odagiri T, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Shaw MW, Skepner E, Stohr K, Tashiro M, Fouchier RA, Smith DJ. :The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. *Science* 320(5874):340–346, 2008.

別添 2

鳥インフルエンザ病原体サーベイランスの意義

1. 意義:

1) 診断確定若しくは除外:鳥インフルエンザ (AI)ウイルスの多くはヒトには感染しないが、近年一部の亜型、特に A(H5N1) 及び A(H7N9)が 主に生きた鳥を取扱うヒトの一部に重篤な感染症を起しており、これらのウイルスが今後変異して pandemic potential を獲得しうるか世界的に継続的監視がなされている。現在日本においてヒトの鳥インフルエンザ感染症は確認されていないが、野鳥や家禽の鳥インフルエンザ発生は 2005 年以降ほぼ毎年探知されており、農家等濃厚接触者及び防疫作業従事者の健康監視において、インフルエンザウイルス病原体検出並びに A 型 H 亜型決定検査機能の保持は不可欠である。

2) 亜型の把握及び抗原性変化の追跡:A 型インフルエンザウイルス遺伝子は8本に分節しており、他のウイルスに比べ遺伝子再集合の頻度が高い。したがって鳥インフルエンザ患者の病原体の遺伝子亜型や、亜型内抗原性変化の追跡には分離株の確保が必須である。さらにウイルス分離株を得ることにより、H 及び N 亜型を含む全ての遺伝子分節の同定や、後述する薬剤感受性、ワクチン候補株選定の可能性が開ける。

3) 薬剤感受性の把握:オセルタミビル・ザナミビル・ラニナミビル・ファビピラビル等の感受性(耐性)や他の病原性について、患者毎に把握することが望ましい。

4) ワクチン株の選定:ワクチン選定において、ヒトから分離された株の抗原性解析データは、ヒト-ヒト感染防御の観点から重要である。

5) 検査法の確立及び変異等に対する継続的な検証:H 亜型の遺伝子診断に用いる部位に変異が入ると検出感度に影響が出るおそれがある。インフルエンザウイルスは変異をくりかえすので確立された検査法が有効か継続的に検証する必要がある。

2.検体:咽頭若しくは鼻腔拭い液、鼻腔吸引液、結膜拭い液

重症例は、上記に加えて下気道分泌物(BAL(bronchoalveolar lavage) 等)及び肺生検試料、血液

3.検査対象ウイルスおよび検査法:

対象ウイルス:鳥インフルエンザウイルス A/H5N1 および A/H7N9(二類感染症病原体)、鳥インフルエンザウイルス(四類感染症病原体)。季節性インフルエンザウイルス検出目的で開発された迅速診断キットをエスケープする可能性も想定されるので、病鳥への曝露歴・流行地渡航歴をはじめとする疫学情報、臨床診断をキット検査結果より優先させる。

検査法:遺伝子検査(PCR 等。BSL2 設備で実施可能)及び分離培養(原則として BSL3 設備で実施:株化細胞 MDCK 等・発育鶏卵)。

4. 病原体の保存:

国立感染症研究所及び地衛研において分離株並びに分離陽性臨床検体を保管して抗原性や薬剤耐性を含む病原性変化の継時的監視や、試験検査法の検証及び開発、ワクチン及び抗ウイルス剤開発等に活用する。

【文献・ホームページ】

•Recommendations and laboratory procedures for detection of avian influenza A(H5N1) virus in specimens from suspected human cases Revised August 2007

http://www.who.int/influenza/resources/documents/h5n1_laboratory_procedures/en/

・WHO Global Influenza Surveillance Network: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza

published

2011

http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/

・国立感染症研究所 インフルエンザとは <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu.html>

・同 インフルエンザ A(H7N9) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flua-h7n9.html>

・農林水産省 鳥インフルエンザに関する情報

<http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/tori/index.html>

別添3 インフルエンザウイルスサーベイランス検査に要する消耗品費用試算例

表1にあげた前提に基づき、表2に5種類の設定に際して要する積算費用を試算した結果を示す。

表1 検査費用試算の前提及びカバーする費用の範囲

<p>(前提)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国立感染症研究所インフルエンザウイルス検査マニュアルに準じた試薬・器具を使用。 ・1 runあたり5検体をまとめて実施し、5件ともインフルエンザウイルス（設定4の場合は5件ともAH1pdm09ウイルス）陽性。 ・消費税率は8%。 <p>(費用として計上した範囲)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・検体採取以降設定に記載した項目の検査の実施に用いる試薬及び器具のうち、毎回ほぼ同じ量を使用する物品の取得単価を積算。 <p>※ピペットチップ、試薬 master mix 作成や赤血球洗浄等に用いるチューブ、分離用ウエル播種前のMDCK細胞増殖に用いる試薬物品は除外。</p> <p>※現在国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターより全国地衛研に配布されている陽性対照、リアルタイムRT-PCR用プライマー・プローブ、H275Yマーカー検査用プライマー・プローブは、取得費用0として計上。</p>
--

表2 インフルエンザウイルス検査費用試算

	各設定における検査の流れ	1run(5検体)あたり 税込費用試算(円)	1検体あたり税込 費用試算額(円)
1	ウイルス分離 →HA, HIにて型亜型同定	8,128.02	1,625.60
2	ウイルス分離→コンベンショナル RT-PCRにより型亜型決定	18,198.84	3,639.80
3	リアルタイムRT-PCRにより型亜型決定 (ウイルス分離は実施しない)	14,023.03	2,804.60
4	ウイルス分離→HA, HIにて型亜型同定→ AH1pdm09 オセルタミビル低感受性変異 マーカー(H275Y)検索	12,376.08	2,475.20
5	搬入時リアルタイムPCR+ウイルス分離 →HA, HIにて型亜型同定	21,725.97	4,325.20

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」班
協力研究報告書

国内外におけるインフルエンザ株サーベイランスおよびWHOネットワークの活用に関する研究

研究協力者 小田切孝人、渡邊真治

国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター

研究要旨 インフルエンザ株サーベイランスにおいては、国内流行株を対象とした解析情報とWHO世界インフルエンザ監視対応ネットワーク（GISRS）から得られる海外流行株の解析情報のいずれも重要である。国内のサーベイランスには、地方衛生研究所と感染研の連携による協力体制が稼働しており、流行株の性状変化に応じた柔軟な運用が必要となっている。一方、海外対応としては、感染研がWHOインフルエンザ協力センターに指定され東アジア地域を担当することから、日本周辺諸国から流行株の情報と分離株の提供が受けられ、それらの解析情報はWHOおよびGISRS参加諸国と共有されている。これら国内外の株サーベイランスから得られる情報は、季節性および新型インフルエンザ対策の実施およびワクチン株の検索と選定には不可欠である。このため、通年で実施している現行のインフルエンザサーベイランス体制を維持し、流行ウイルスを確実にとらえ分離できる技術の維持、継承が重要である。

A. 研究目的

WHO は世界 143 か所の National Influenza Center と 6 か所の WHO インフルエンザ協力センター（WHO-CC）との連携からなる世界インフルエンザ監視対応ネットワーク（GISRS）を構築している。感染研インフルエンザウイルス研究センター（感染研インフルセンター）は、東アジア地域を担当する WHO-CC として、季節性及び新型インフルエンザウイルスの発生と流行動向の監視および当該地域から分離株の収集、それらの性状分析および情報発信の役割を担っている。一方、国内のインフルエンザ株サーベイランスにおいては、地方衛生研究所と連携し毎年

5000～7000 株の流行株を分離/検出し、その約 10%については感染研インフルセンターでフェレット感染抗血清を用いてさらに詳細な抗原性解析、遺伝子進化系統樹解析、また英国ケンブリッジ大学の協力のもとに、ウイルス抗原カートグラフ解析が行なわれている。これら国内外の流行株の解析結果をもとに、次シーズン向けのワクチン候補株の検索と選定が行なわれる。

WHO でのインフルエンザワクチン株選定においては、わが国から提供されるサーベイランス情報は、中国からの情報と並び非常に重要な判断資料となっている。このため、日本のインフルエンザ株サー

は世界のインフルエンザ対策にとっても重要な役割を担っている。

国内向けのインフルエンザワクチン株選定においては、国内流行株の分析情報は決定的な判断資料となることから、地衛研－感染研連携の国内インフルエンザサーベイランス体制の果たす役割は非常に重い。

本研究においては、国内のインフルエンザ株サーベイランス体制の維持とWHO-GISRS を通じた国際連携に関する情報整理を行う。

B. 研究方法

1) 国内インフルエンザ株サーベイランス：全国地衛研から NESID へ登録されたインフルエンザ分離株/検出報告例から、地域的な偏りがないように任意に選定し分離株、臨床検体について、感染研で抗原性解析、遺伝子進化系統樹解析、薬剤耐性株感受性試験等を実施。

2) 解析情報は、毎週地衛研へ情報発信され、さらに、集積したこれらの情報は、国内インフルエンザワクチン株選定会議および WHO ワクチン推奨株選定会議での中心的な判断情報として活用。

3) 東アジア周辺諸国からインフルエンザ流行株の収集をし、それらを上記 1) と同様の解析をし、周辺諸国での流行株の性状把握と分離株提供国への情報還元による国際貢献を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、個人に係る情報の収集及び個人が不利益を被る恐れのある介入は行わないため、個人が特定されることはない。

研究計画の内容等は企業又は団体と直接の関係はなく、開示すべき利益相反はない。

C. 研究結果

1. 国内インフルエンザ株サーベイランス体制

わが国のインフルエンザ株サーベイランスは、地衛研と感染研インフルセンターの連携と役割分担のもとに実施されている。

2. 地衛研との情報共有および関連機関への情報発信

地衛研から分与された分離株や臨床検体からの分離株の詳細な解析（抗原性解析、遺伝子進化系統樹解析、薬剤耐性株感受性試験等）は、週ごとに web プラットホームを通して地衛研に情報還元された。また、月ごとの集計総括情報は、感染研疫学センターHP により一般公開された。

3. 株サーベイランス情報の活用

国内分離株および周辺諸国から収集した分離株の性状解析データは、年 2 回開催される WHO インフルエンザワクチン株選定会議（2 月：北半球用、9 月：南半球用）および 2 月～3 月にかけて開催される国内ワクチン株選定検討会議に提供され、それらのデータを詳細に分析して次シーズン向けのワクチン株が選定される。このため、地衛研からのウイルス分離/検出報告が遅延すると、それに続く感染研における分離株の解析の開始も遅れ、わが国から発信されるサーベイランス情報が遅延することになる。これはワクチン株選定に致命的な打撃となる。世界中の国々では WHO から推奨されるワクチン株

を基準にしてワクチン株選定を行うために、もし WHO ワクチン株選定会議にわが国からの解析情報が間に合わなかった場合は、日本は株決定の議論においては蚊帳の外におかれ、わが国に不利益な決定がされる可能性がある。わが国のワクチン株選定も WHO の推奨株を基本にして行われるため、WHO の決定が日本の流行の実情に合わない場合は、国内向けのワクチン株選定にも大きく影響することになる。このような事態を避けるためにも、地衛研でのウイルス分離報告と感染研での分離株の収集までのラグタイムを可能な限り短縮する改善は必要である。

4. 流行株の性状変化に応じた柔軟なサーベイランス体制の運用の必要性

2014/15 シーズンは A (H3N2) 亜型ウイルスが流行株の殆ど (97%) を占め、その 64% はワクチン株 A/New York/39/2012 (X-233A) に対して変異株であった。これら変異株はこれまでの A (H3N2) 株とは大きく性状が違っており、ウイルス増殖の指標となる赤血球凝集 (HA) 活性が極めて弱く、地衛研でのウイルス検出、亜型同定を困難にしている。

この問題に対応するために、今シーズンの A (H3N2) ウイルスの検出には、細胞培養後に亜型同定は従来の HI 試験法によらず、PCR による同定の検討を依頼した。これにより、ウイルス検出の見逃しと検出報告の遅延が緩和されることを期待したい。また、感染研における抗原解析も HA 抑制試験 (HI) 法から中和試験法に切り替えて対応した。このため、解析可能な株数は例年に比べて少なくならざるを得なかった。中和試験による亜型同定を地衛

研に技術移転するかは、今後の検討課題である。

これに加えて、今シーズンの流行株は、ウイルス分離に用いる通常の MDCK 細胞で培養すると、ノイラミニダーゼ (NA) 蛋白に変異 (D151N/G) が入り、NA 蛋白が新たに HA 活性も持つようになる。このため、NA 蛋白による HA 活性が立体障害となり詳細な抗原解析を困難にしている。この対処法として、NA 蛋白に変異が入らないヒト型レセプターを過剰発現させた特殊な MDCK 細胞 (SIAT-MDCK 細胞) を用いて臨床検体からウイルス分離をする基盤整備に着手した。

このため、今シーズンは地衛研から感染研インフルセンターへ分離株の分与に加えて、必要に応じて臨床検体も分与できる新たな枠組みを構築した (別添資料)。

D. 考察

インフルエンザ株サーベイランスからの情報は、流行株のトレンドを捉えることとワクチン株の適正、変更の必要性の判断、さらには次シーズンに向けて適正なワクチン候補株を検索するために必須である。しかも、これらの情報は遅延することなく、タイムリーに発信されてこそ有効に活用される。流行ウイルスの性状変化に応じて、地衛研-感染研サーベイランス体制の柔軟な運用と見直しが必要であり、今季新たに導入した臨床検体の分与協力体制は、流行株の激変に対応するための手段の一つである。

一方、WHO-GISRS を通した国際貢献は、日本が諸外国から適時に情報とワクチン開発、製造に用いる種ウイルスを最優先に

供与されるためには不可欠な活動である。これによって、わが国のインフルエンザ対策、ワクチン施策が諸外国から遅れをとることなくスムーズに実施される。タイムリーで適切な解析量によるサーベイランス情報を WHO-GISRS へ提供するためには、現行規模以上の国内サーベイランス体制は、最低限維持する必要がある。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

F. 研究発表

1) 論文発表

・ Barr IG, Russell C, Besselaar TG, Cox NJ, Daniels RS, Donis R, Engelhardt OG, Grohmann G, Itamura S, Kelso A, McCauley J, Odagiri T, Schultz-Cherry S, Shu Y, Smith D, Tashiro M, Wang D, Webby R, Xu X, Ye Z, Zhang W; Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Northern Hemisphere Influenza WHO recommendations for the viruses used in the 2013-2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from October 2012 to January 2013. *Vaccine*. 2014 Aug 20;32(37):4713-25

・ Yamanaka A, Iwakiri A, Yoshikawa T, Sakai K, Singh H, Himeji D, Kikuchi I, Ueda A, Yamamoto S, Miura M, Shioyama Y, Kawano K, Nagaishi T, Saito M, Minomo M, Iwamoto N, Hidaka Y,

Sohma H, Kobayashi T, Kanai Y, Kawagishi T, Nagata N, Fukushi S, Mizutani T, Tani H, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurane I, Kageyama T, Odagiri T, Saijo M, Morikawa S

Imported case of acute respiratory tract infection associated with a member of species nelson bay orthoreovirus. *PLoS One*. 2014 Mar 25;9(3):e92777

・ Adam Meijer, Helena

Rebelo-de-Andrade, Vanessa Correia, Terry Besselaar, Renu Drager Dayal, Alicia Fry, Vicky Gregory, Larisa Gubareva, Tsutomu Kageyama, Angie Lackenby, Janice Lo, Takato Odagiri, Dmitriy Pereyaslov, Marilda M. Siqueira, Emi Takashita, Masato Tashiro, Dayan Wang, Sun Wong, Wenqing Zhang, Rod S. Daniels, Aeron C. Hurt Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012-2013 *Antiviral Research*. 2014, Oct;110:31-41

・ Takashita E, Ejima M, Itoh R, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro Surveill*. 2014 Jan 9;19(1)

・ Yasuko Tsunetsugu-Yokota, Kengo Nishimura, Shuhei Misawa, Mie Kobayashi-Ishihara, Hitoshi Takahashi, Ikuyo Takayama, Kazuo Ohnishi, Shigeyuki Itamura, Hang L. K. Nguyen,

Mai T. Q. Le, Giang T. Dang, Long T. Nguyen, Masato Tashiro, Tsutomu Kageyama. Development of a sensitive novel diagnostic kit for the highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus. BMC Infect Dis. 3:14(1):362-, 2014

2) 学会発表

・小田切孝人 A(H7N9)インフルエンザとワクチン開発 第 55 回臨床ウイルス学会 札幌、2014 年 6 月

・高下恵美、江島美穂、藤崎誠一郎、横山勝、中村一哉、白倉雅之、菅原裕美、佐藤彩、佐藤裕徳、小田切孝人、全国地方衛生研究所. 2013/14 シーズンにおける NA 阻害剤耐性 A(H1N1)pdm09 ウイルスの地域流行. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜.

・酒井宏治、網康至、田原舞乃、久保田耐、安楽正輝、中島典子、高下恵美、関塚剛史、駒瀬勝啓、信澤枝里、小田切孝人、前中勝実、黒田誠、長谷川秀樹、河岡義裕、田代真人、竹田誠 II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ TMPrSS2 は HA 開裂部位に mono-basic なアミノ酸配列をもつ A 型インフルエンザウイルスに対する肺内必須活性化酵素である 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜.

・内藤忠相、齋藤峰輝、信澤枝里、小田切孝人、田代真人 インフルエンザウイルスのゲノム変異導入率を生業する RNA ポリメラーゼの機能領域 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜.

・川上千春、高下恵美、藤崎誠一郎、江島

美穂、七種美和子、宇宿秀三、小田切孝人 過去 3 シーズンに混合流行した B 型インフルエンザウイルスの遺伝子解析 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜.

・浅沼秀樹、相内章、許斐奈美、佐藤佳代子、田代真人、小田切孝人 フェレットに対する免疫原性を基盤とした細胞培養ワクチン用種株選定法の確立 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜

・高山 郁代, Nguyen Trung Hieu, 中内 美名, 高橋 仁, Nguyen Thanh Long, 小田切 孝人, 田代 真人, 影山 努. 2014 年にベトナムでヒト感染が確認された高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルスの遺伝子解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜. 2014 年 11 月

・齊藤慎二、Elly van Riet、相内章、鈴木忠樹、池田千將、伊藤良、泉池恭輔、高橋宣聖、浅沼秀樹、小田切孝人、田代真人、田村慎一、竹山春子、長谷川秀樹 高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルスの経鼻不活化全粒子ワクチンにより誘導されたヒトモノクローナル抗体の特異性 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜. 2014 年 11 月

・長谷川秀樹、相内章、鈴木忠樹、川口晶、田村慎一、小田切孝人、田代真人、倉田毅 経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンと現行皮下接種ワクチンの抗体応答の比較 第 18 回日本ワクチン学会学術集会. 福岡. 2014 年 12 月

・齊藤慎二、Elly van Riet、相内章、鈴木忠樹、大原有樹、池田千將、伊藤良、泉池恭輔、高橋宣聖、浅沼秀樹、小田切孝人、

田代真人、田村慎一、竹山春子、長谷川秀樹 経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンにより誘導されたヒトモノクローナル抗体の特性解析 第 18 回日本ワクチン学会学術集会. 福岡. 2014 年 12 月

相内章、鈴木忠樹、齊藤慎二、田村慎一、幸義和、小田切孝人、田代真人、清野宏、長谷川秀樹 経鼻インフルエンザワクチンの動態と抗体応答 第 18 回日本ワクチン学会学術集会. 福岡. 2014 年 12 月

・佐藤佳代子、浅沼秀樹、高橋宣聖、阿戸学、小田切孝人、板村繁之 剤形の異なるインフルエンザワクチンにより誘導される抗体の性状に対する TLR アゴニストの影響 第 18 回日本ワクチン学会学術集会. 福岡. 2014 年 12 月

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) なし



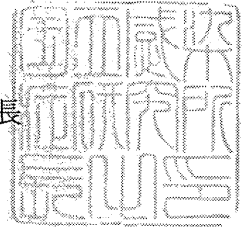
感染研発第27号
平成27年1月15日

地方衛生研究所全国協議会会長

殿

各地方衛生研究所長

国立感染症研究所長



インフルエンザウイルス分離用臨床検体の分与依頼について

日頃よりインフルエンザサーベイランス事業に多大な御協力を賜り、感謝申し上げます。

これまで本事業では、各地方衛生研究所から当研究所インフルエンザウイルス研究センターにウイルス分離株を分与していただいたところです。今シーズンからは、下記の問題点への対応のため、場合によってはウイルス分離株とその分離に用いた臨床検体の一部(0.3mL~0.5mL)を分与依頼させていただきますので御協力願います。

臨床検体の分与をお願いする場合は、臨床検体分与依頼書(別紙3、別紙4)もお送りいたしますので、分与書(別紙4)に必要事項を御記入いただき御返送くださいますようお願いいたします。

なお、ウイルス分離株につきましても、これまでと同様の御協力を賜りたく、よろしく願いいたします。

ウイルス分離株及び臨床検体の分与依頼に関して御不明な点がございましたら、担当者へお問い合わせ下さい。

記

- 1 ここ数シーズンのインフルエンザ A (H3N2) ウイルスは、ウイルス分離に広く用いられている一般的な MDCK 細胞で分離すると、細胞に馴化した変異を獲得ししやすい傾向にあります。その結果、ウイルス分離株の性状が変化し、フェレット抗血清を用いた詳細な抗原性解析の妨げになっています。そこで感染研では対応策として、必要に応じて、一般的な MDCK 細胞よりもウイルスが変異しにくい別の細胞を用いて A (H3N2) ウイルスを臨床検体から分離することを計画しています。
- 2 国のワクチン政策の一環である細胞培養季節性インフルエンザワクチンの導入に向けて、そのワクチン製造候補ウイルス株の確保が求められています。細胞培養ワクチン用のウイルス株は、GMP に準拠した感染研内の施設で、ヒトの生物製剤用に品質管理された培養細胞を用いて臨床検体から分離される必要があります。また、卵培養ワクチン用のウイルス株についても、卵を用いて臨床検体から分離される必要があります。したがってワクチン製造候補株の安定供給のためには、臨床検体の収集が必要となります。

[連絡先]

インフルエンザウイルス研究センター長

小田切孝人 (todagiri@nih.go.jp)

第一室長 渡邊真治 (sw@nih.go.jp)

分与依頼担当：藤崎誠一郎 (seifuji@nih.go.jp)

TEL 042-561-0771 (Ext. 3934, 3936)

FAX 042-561-6149

別紙 3

xx衛研 所長殿

平成 XX年 XX月 XX日

国立感染症研究所長

インフルエンザ患者から採取した臨床検体の分与依頼について

下記の臨床検体について、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第15条及び予防接種法第23条第4項に基づくインフルエンザ・サーベイランス事業に活用させていただきたく、分与のほどよろしくお願ひ申し上げます。

分与臨床検体
XX (X月X日採取)

c/cインフルエンザ担当者殿

臨床検体分与書

国立感染症研究所長 殿

平成 年 月 日

xx衛研 所長

xx衛研 より、以下に記す臨床検体を分与する。

XX (XX月XX日採取)

尚、臨床検体の分与にあたり臨床検体および国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターにおいて臨床検体から分離されたウイルス株の使用条件は次のとおりとする。

1. 上記の臨床検体およびウイルス株は国立感染症研究所におけるサーベイランス事業（国際参照株としての登録、ワクチン株としての使用、シーケンスデータおよびHIデータの公開、ウイルスライブラリーへの登録、その他）に無条件で使用できるものとする。
2. 上記の臨床検体から分離されたウイルス株を、研究目的に使用する場合には、予め文書で当所に連絡し、了解を得ること。
また、研究成果を公表及び利用するときは、書面により当所に事前に公表及び利用の内容、時期、方法等について通知し、当所と協議すること。
3. 上記の臨床検体から分離されたウイルス株を用いて、第三者と共同で又は第三者に委託して研究する場合は、事前に書面により通知し、当所の承諾を得ること。
4. 臨床検体および分離されたウイルス株の保存については下記のV印の通りとする。

- :分与する臨床検体および分離されたウイルス株については、廃棄も含めて無条件である。
- :ウイルスライブラリーへ登録されなかったウイルス株の廃棄の際には、連絡は不要である。
- :ウイルスライブラリーへ登録されなかったウイルス株の廃棄の際には、連絡をしてほしい。

※ にVでチェックする形式とする。

事 務 連 絡

平成 27 年 1 月 19 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部（局）
感染症対策担当課 御中

厚生労働省健康局結核感染症課

インフルエンザウイルスサーベイランス等に係る
臨床検体の分与について（協力依頼）

インフルエンザウイルスサーベイランスにおいては、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第 15 条及び予防接種法第 23 条第 4 項に基づき、インフルエンザの発生動向を把握するためウイルスの抗原性解析や遺伝子解析を行うとともに、予防接種の有効性及び安全性の向上を図るためインフルエンザのワクチン株の選定に必要な調査及び研究を行っています。具体的には、「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の施行に伴う感染症発生動向調査事業の実施について」（平成 11 年 3 月 19 日健医発第 458 号厚生省保健医療局長通知）及び「インフルエンザに係るサーベイランスについて」（平成 23 年 3 月 31 日健感発 0331 第 1 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）により、これまで各地方衛生研究所から国立感染症研究所へのウイルス株の提出等に御協力いただいているところです。

近年、インフルエンザウイルスをウイルス分離に広く用いられている一般的な方法で検体から分離した場合、当該ウイルスが変異しやすくなることにより詳細な解析の妨げになるなどの課題が明らかになっています。また、細胞培養の季節性インフルエンザワクチンの導入に向けて、ワクチンの製造に当たって候補となるウイルス株の確保が求められています。

今般、これらの課題に対処するため、インフルエンザウイルスサーベイランスの一環として、国において臨床検体を収集することができるよう、インフルエンザウイルス分離用の臨床検体の分与について、別添のとおり、国立感染症研究所から各地方衛生研究所宛てに依頼したところです。

各都道府県等におかれましては、これらの内容を御了知の上、インフルエンザの臨床検体の分与等に御協力いただきますよう、よろしくお願ひします。

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」班
分担研究報告書

インフルエンザ以外のウイルス感染症における病原体サーベイランスの意義

研究代表者	調 恒明	山口県環境保健センター
研究分担者	高橋和郎 皆川洋子	大阪府立公衆衛生研究所 愛知県衛生研究所
研究協力者	三崎貴子 丸山 絢 山下照夫 砂川富正 吉田 弘	川崎市健康安全研究所 川崎市健康安全研究所 愛知県衛生研究所 国立感染症研究所感染症疫学センター 国立感染症研究所ウイルス第二部

研究要旨 「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の一部を改正する法律」が平成26年11月14日に改正され、感染症に関する情報の収集体制の強化されることとなったため、病原体サーベイランスの目的と効果について検討した。ウイルス班では、二類感染症、四類及び全数把握対象の五類感染症の一部、及び定点把握対象の五類のうち感染症発生動向調査事業実施要綱で病原体サーベイランスの対象とされている感染症を中心に、個々の感染症について病原体サーベイランスの意義をとりまとめた。インフルエンザについては別途記載した。さらにアデノウイルス感染症及び現在サーベイランス対象となっていないウイルス性2疾患のサーベイランスの必要性について考察した。

A. 研究目的

平成28年度より、感染症発生動向調査において病原体情報を患者発生情報とならんで一定の精度を保持して収集することとなる。日本における感染症の病原体サーベイランスの意義に関して、本稿ではインフルエンザ以外のウイルス感染症について概論する。

B. 研究方法

インフルエンザ以外のウイルス感染症の病原体サーベイランスの意義について考察するとともに、疾患別に分担若しくは専門家に原稿を依頼し、文末にとりまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人情報扱わないため、個人情報保護に係る問題は生じない。

C. 研究結果及びD. 考察

1. ウイルス病原体サーベイランス全般の意義

感染症の発生状況の正確な把握はその対策を立案する上で基盤となる。感染症の正確な把握のためには正確な診断が必須である。正確な診断には抗体検査が行われるが迅速性に欠けるため、より早期の流行状況の把握と対策のためには病原体診断、特に迅速な病原体遺伝子診断を行うことが重要である。従って、感染症法における病原体サーベイランスの目的、意義は、他の稿でも述べられているが、第一義的に、1) 感染症の正確で迅速な診断による発生状況の正確な把握である。特に全数把握疾患では病原診断で感染症を確定するが、抗体検査

と共に病原体診断を行うことが重要である場合が多い。第2の病原体サーベイランスの目的、意義は病原体の型別診断である。2011年に比較的重症型の手足口病の大きな流行が認められたが、原因ウイルスはコクサッキーA6型であった。原因ウイルスの型別診断により今後の感染症対策に寄与すると考えられる。第3の目的、意義は、当該感染症の顕著な流行が特定の変異ウイルスが原因である場合があるため、顕著な流行が認められた場合は変異ウイルスの確認を行うことで流行を説明できる可能性がある。

2. 類型別サーベイランスの意義

ウイルス感染症の類型別に病原体サーベイランスの意義について述べる。詳細は巻末に各疾患について病原体サーベイランスを行う意義が記載されているので参照されたい。

2-1. 一類、二類感染症

一類、二類感染症は重篤で伝播力の強い疾患で、より迅速で正確な病原診断が必要である。各感染症に対して迅速な遺伝子検査が主として国立感染症研究所で行われ、迅速な感染症拡大防止対策が取られる。二類感染症ではSARS、MERS、鳥インフルエンザウイルス(H5N1及びH7N9)感染症、ポリオが対象疾患で、地方衛生研究所において分離・同定あるいは遺伝子検査が行われる。

2-2. 四類感染症

四類感染症の中でおもに地方衛生研究所で行われる病原体診断の対象となるのは、E型肝炎、ウエストナイル熱、A型肝炎、重症熱性血小板減少症候群、チクングニア熱、デング熱、鳥インフルエンザ(H5N1及びH7N9を除く)ウイルス感染症である。因みに三類感染症には、対象となるウイル

ス疾患はない。

2-3. 五類感染症(全数把握)

五類全数把握疾患で病原体診断の対象となるのは、急性脳炎(ウエストナイル脳炎など、四類感染症に指定されているものを除く)、後天性免疫不全症候群、風しん、先天性風しん症候群、麻しんである。他の四類および五類ウイルス疾患の診断は国立感染症研究所で行われる。上記疾患に対して迅速な病原体遺伝子診断が行われると、感染症防止対策に繋げられる。さらに分離ウイルスあるいは病原体遺伝子の塩基配列からウイルスの型別あるいは変異を決定することにより、ウイルスの由来が推定可能である。急性脳炎の原因ウイルスは多岐にわたり、同定されたウイルスが現在その地域で流行しており、さらに同様な急性脳炎患者の発症の可能性があることを注意喚起できる。

2-4. 五類感染症(定点把握)

五類感染症のうち病原体定点で把握するサーベイランス対象ウイルス疾患は咽頭結膜熱、感染性胃腸炎、手足口病、ヘルパンギーナ、流行性耳下腺炎、インフルエンザ、流行性角結膜炎である。また生ワクチンが定期予防接種に採用された水痘は、病原体診断に基づきワクチン株・野外株の鑑別を行う必要がある。それらの意義については文末(注:インフルエンザは別途分担報告書に記載)を参照されたい。

3. 病原体サーベイランスの検討が必要と思われるウイルス性疾患に関する考察

3-1. アデノウイルスの病原体サーベイランスについて

アデノウイルスによる臨床像は多彩であり、対象疾患である咽頭結膜熱や流行性角結膜炎の他に、咽頭炎、出血性膀胱炎、気管支炎、肺炎等を呈する事が知られている。現

在迅速診断法の導入により、外来で迅速にアデノウイルスを診断できる。従って対象疾患を上記2疾患に限らず、咽頭炎や肺炎等も含めより広く「アデノウイルス感染症」として、多彩な遺伝子型のサーベイランスを行うことが考えられる。たとえば、アデノウイルス7型は重症肺炎の原因となるが、今後、病原体検査による把握を検討する必要があると考えられる。

3-2. ウイルス性の小児肺炎及び重症急性熱性疾患

小児肺炎の原因ウイルスは10種類ほどであり、原因を同定することにより、その地域での流行状況が把握でき、一般医療機関への情報提供ができる。また、新生児、乳幼児における重症急性熱性疾患の原因ウイルスはパレコウイルスやエンテロウイルスである。重症急性熱性疾患を病原体サーベイランス対象に加えることで原因診断が可能となり、当該地域において流行していることが推定でき、医療機関へ情報提供することにより日常診療に貢献できる。また、パレコウイルスは小児の胃腸炎（神経症状を伴う場合あり）、呼吸器感染症、成人における流行性筋痛症の原因ウイルスでもあり、そのウイルスの流行状況の情報提供は感染症の診断に寄与すると考えられる。

E. 結論

病原体サーベイランスの適切な実施によって、現在どのような病原体が流行しているのか、また病原体の動向（病原性の変化やワクチン効果に影響する抗原性の変化、薬剤感受性等）の的確な把握が可能となり、防疫や予防接種をはじめとする感染症対策を実施する際の科学的根拠が得られる。

謝辞

サーベイランスの意義（ウイルス）の作

成にあたり、以下の多くの先生方にご協力をいただきました。ここに深謝申し上げます。（敬称略，順不同）砂川富正、多屋馨子、藤本嗣人、神谷 元（国立感染症研究所・感染症疫学センター）、高崎智彦、山田壮一（同・ウイルス第一部）、脇田隆字、相崎英樹、鈴木亮介、石井孝司（同・ウイルス第二部）、竹田誠、木所稔（同・ウイルス第三部）、森川 茂（同・獣医科学部）、伊藤雅（愛知県衛生研究所）。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表 なし

学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）なし

急性灰白髄炎（ポリオ）病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

- 感染症法では2類届け出疾患。
- 国際的には IHR（改正国際保健規則 2005）対象疾患であり、野生株/VDPV が検出された場合は WHO へ通報義務有。
- 不顕性感染がほとんど。夏風邪、無菌性髄膜炎を示すこともある。このため発生動向調査の病原体サーベイランスは重要（国内の非定型ポリオ患者から野生株が検出された事例）
- 2012年9月からポリオ生ワクチンから不活化ワクチンへ切り替に伴い感染症流行予測調査事業にて環境水調査を開始（感染源調査）。本調査では流入下水から輸入が想定されるポリオウイルスを検出する。これは不顕性感染が多いことを踏まえての病原体サーベイランスである。
- ヒト由来、環境由来ポリオウイルスのいずれも、伝播リスクについて解析を行い、対策を検討する必要がある。このため分離されたウイルスは速やかに国立感染症研究所に送付し型内鑑別を実施しなければならない。
- 環境水由来ポリオウイルスが検出された時の対応は下記の感染症流行予測調査実施要領に示している。患者より野生株・VDPV が検出された場合、原則、危機管理対応案が示されている。

2. 検体：

便、直腸ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、髄液より分離・同定法によるポリオウイルス検出を基本。検出されたポリオウイルスは型内鑑別を行うため国立感染症研究所へ行政検査として依頼。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

ポリオウイルス1～3型

野生株ポリオウイルス、ワクチン由来ポリオウイルス（VDPV）ワクチン株ポリオウイルス、がある。

VDPVは、親株であるOPV株からのVP1全領域における変異率により定義され、1型及び3型は1%以上の変異

（VP1領域における親株からの変異数が10塩基以上）を有するポリオウイルス、2型についてはVP1領域における変異数が6塩基以上のポリオウイルスをVDPVとする。

野生株ポリオウイルス・VDPV以外のポリオウイルスをワクチン株ポリオウイルスとする。検査法は糞便材料を用い、国際的に品質管理された培養細胞（RD-A, L20B）による分離、同定を基本とする。

4. 病原体の保存：

- 感染症法にて保管条件は、ポリオウイルスは4種病原体（除くワクチン株）として規定
- 結核感染症課/国立感染症研究所ウイルス第二部が実施するポリオウイルス保管状況調査で登録（協力依頼）
- マイナス20～30度で数年、安定である。

【文献・ホームページ】

- 改正国際保健規則のもと WHO への届出が必要な4疾患の症例定義 IASR, 30:136, 2009
- 伊藤雅、岩切章、内野清子、小澤広規、北川和寛、葛口剛、下野尚悦、神保達也、高橋雅輝、板持雅恵、筒井理華、濱崎光宏、山崎謙治、中田恵子、吉田弘 平成25年度感染症流行予測調査事業ポリオ環境水調査期間中（2013年4～12月）に検出されたエンテロウイルスについて IASR. 35:275-276: 2014.

- 原稔 “ポリオウイルス 1 型野生株” 愛知県に出現. IASR : 59, 1985
- 横田陽子, 武甕好美, 米山徹夫, 藤原卓, 萩原昭夫 ポリオウイルス 3 型野生株の分離—滋賀県. IASR. 14:165. 1993
- 清水博之, 吉田弘, 宮村達男 野生株ポリオウイルスの実験室封じ込めに関する WHO 世界的行動計画第 2 版. ウイルス 55(1) :161-178, 2005
- 平成 25 年度感染症流行予測調査実施要領
<http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/yosoku/AnnReport/2013-99.pdf>
- 厚生労働省結核感染症課 第 4 回不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会「野生株ポリオウイルスまたは伝播型ワクチン由来ポリオウイルスが検出された際の対応について (案)」2012 年 8 月
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gxwd-att/2r9852000002gy06.pdf>
- 国立感染症研究所ウイルス第二部 ポリオウイルス感染症の実験室診断マニュアル. 2012 年 <http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/polio.pdf>

重症急性呼吸器症候群(SARS)の病原体サーベイランスの意義

1. 意義

- 1) 重症急性呼吸器症候群を疑う患者に対して正確に病原診断し、迅速に流行阻止対策を講じる。

SARS の原因ウイルスである SRAS コロナウイルスの感染経路は飛沫感染、空気感染、接触感染であり、伝播力は非常に強い。また SARS の致死率は約 10% と重篤な感染症であり、有効な治療薬や感染防御ワクチンは実用化されていない。従って、効果的な流行阻止対策は、患者を早期に病原診断し、患者の隔離、感染経路の遮断を行うことである。

2. 検体： 咽頭スワブ、便

3. 検査法： ウイルス核酸増幅法、可能であればウイルス分離法

4. 病原体保存に対する提言：

世界的にも SRAS コロナウイルスの保存株は種類が少ない。状況によってはワクチン開発の必要性や種々の性状解析が必要となるため、感染症研究所において管理、保存することが重要である。

参考文献

- Textbook of Pediatric Infectious Diseases 7th ed. Edited by J Cherry, et al. Elsevier 2014
- Principles and practice of Infectious Diseases, 7th ed. Edited by GL Mandell, et al. Churchill Livingstone 2010

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。） 文責：山口県環境保健センター 調 恒明

1. 意義：

- ・感染症法では2類届け出疾患。
- ・2012年にサウジアラビアの患者から新規のコロナウイルスが分離同定され Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) と名付けられた。
- ・アラブ首長国連邦の調査では、ヒトコブラクダの約60%が抗体陽性であり、ヒトへの感染源となっている可能性がある。
- ・日本においても中東からの輸入例が発生する可能性がある。
- ・ヒトでは下気道感染が主体であるため、ヒト-ヒト感染は限定的だが、医療機関での2次感染例も多く報告されている事に留意。
- ・臨床症状は、発熱、咳、肺炎、しばしば重症化して急性呼吸切迫症候群を呈し呼吸管理が必要となる。
- ・約3分の1の患者に嘔吐、下痢などの消化器症状が見られる。
- ・早期診断による感染拡大防止が重要である。

2. 検体：

鼻腔吸引液、鼻腔拭い液、咽頭拭い液、喀痰、気道吸引液、肺胞洗浄液、剖検材料。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

PCR法による遺伝子検出（地方衛生研究所に primer 配布済み）。

4. その他

- ・最近のサウジアラビアでのヒトの抗体価調査では、抗体陽性者がある程度見つかる（0.1%程度）事から不顕性感染、軽症例も多いと考えられるようになった。

【文献・ホームページ】

- ・第4回 厚生科学審議会感染症部会

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000047119.html>

【参考資料1】中東呼吸症候群（MERS）について（PDF：494KB）

【参考資料2】中東呼吸器症候群（MERS）のリスクアセスメント（PDF：353KB）

- ・MERS surges again, but pandemic jitters ease, Science 20 March 2015: 1296-1297.

鳥インフルエンザ病原体サーベイランスの意義

鳥インフルエンザの意義は、分担研究報告書「インフルエンザ病原体サーベイランスの意義」を参照のこと。

E 型肝炎病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

- 1) E 型肝炎は E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) によって引き起こされる急性肝炎である。A 型肝炎ウイルスと同じく経口伝播型であり、臨床症状も A 型肝炎と類似している。
- 2) ヒトに感染する HEV は現在までに 4 つの遺伝子型に分類されているが、遺伝子型によって感染様式がやや異なり、1、2 型の宿主はヒトのみであるのに対し、3、4 型はヒトをはじめ、ブタ、イノシシ、シカ、マングースなどの動物にも感染する。ブタやイノシシ由来の HEV はヒトにも感染するため、近年では E 型肝炎は人獣共通感染症として認識されている。

2. 検体：遺伝子検査の場合は糞便が最も望ましい。急性期には血液（血清、血漿）からも検出可能
抗体検査の場合は血清、血漿が用いられる。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：検査対象ウイルスは E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) である。

1) 電子顕微鏡を利用するウイルス粒子の検出

電子顕微鏡を利用したネガティブ染色法と免疫電子顕微鏡法が急性期の患者糞便からウイルス粒子を検出するために使用できる。しかし、糞便へのウイルス排泄量は少なく、またその期間も短いため、検出感度は満足できるものではなく、一般的な臨床検査法として用いることは難しい。

2) RT-PCR による HEV 遺伝子検出

各遺伝子型間でよく保存される領域の塩基配列に基づいて共通のプライマーを設計し、これを用いた RT-PCR による遺伝子増幅が可能になっている。使われるプライマー、増幅領域は各研究グループ間で異なっているが、よく使われる領域は ORF1 の N 末端付近の約 500 塩基、および ORF2 の中間部分の約 500 塩基である。通常、血清と糞便が検査材料として使われる。サンプルの採集時期によって、RNA の検出率は異なるが、ヒトでは発症前後の 2 週間で高い。増幅される領域の塩基配列を系統解析することによって遺伝子型の同定が可能であるので、ウイルスの感染源を推測する上で手がかりにもなる。

3) ELISA による IgM、IgG および IgA 抗体検出

RNA の検出と比べ、抗体検出はサンプルの保存条件等の影響が少ない。操作も簡単であり、大量のサンプルを同時に取り扱うこともできる。HEV のキャプシド蛋白を組換え蛋白として発現させたものを抗原として、血清中に誘導される HEV 特異的 IgM、IgA および IgG 抗体を容易に、迅速、かつ高感度検出することができ、E 型肝炎の臨床診断や感染状況の調査などに非常に有用である。最近国内では抗 HEV IgA を検出する検査キット（イムニス® IgA anti-HEV EIA、株式会社特殊免疫研究所）が市販されており、臨床現場での原因特定に有用である。ただし、IgA 抗体だけでは急性 E 型肝炎と診断できないので、遺伝子検査の確認が必要である。検出感度は RT-PCR には及ばないが、操作が簡単なので大量検体を検査する場合、利用価値は高い。

4) ウェスタンブロット による IgM および IgG 抗体検出

MIKROGEN 社より recomBlot HEV IgG/IgM が市販されており、4 種類の HEV 特異抗原が塗布されたストリップを血清と反応させ、バンドの出現を確認することで簡便にヒト IgM および IgG 抗体を測定することができる。

4. 病原体の保存：

原因ウイルスは流行状況の把握や疫学的解析に重要であり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。比較的安定なウイルスであるが、可能であれば-20℃以下で保存することが望ましい。

【文献・ホームページ】

・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：E型肝炎

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-01.html>

・国立感染症研究所・ウイルス第二部

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>

・国立感染症研究所・感染症疫学センター

E型肝炎 2005年～2013年

<http://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/792-infectious-diseases/disease-based/a/hepatitis/hepatitis-e/idsc/iasr-topic/4266-tpc407-j.html>

A 型肝炎病原体サーベイランスの意義

1. 意義：1 A 型肝炎は A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) によって引き起こされる急性肝炎である。E 型肝炎ウイルスと同じく経口伝播型である。感染者の糞便中に排泄されたウイルスが経口摂取されることで感染が広がる。

1) HAV の血清型は 1 種類で、遺伝子型により 6 つ (I~VI 型) に分類される。ヒトから検出されるのは遺伝子型 I~III 型で、それぞれが A と B のサブグループに分けられる。

2) 全世界では、毎年 140 万人の患者が発生していると推計されている。日本を含む先進諸国では、上下水道等、衛生環境整備に伴い、A 型肝炎の大規模な集団発生は稀になった。しかし、我が国では依然年間 100 例以上の患者が報告されており、ときに患者数増加の年が見られる。

2. 検体： 遺伝子検査の場合は糞便が最も望ましい。急性期には血液（血清、血漿）からも検出可能
抗体検査の場合は血清、血漿が用いられる。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：検査対象ウイルスは A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) である。

1) 細胞培養によるウイルス分離

発症ごく初期の患者糞便中には ELISA で測定可能な量 (1ml 当たり 10^8 粒子以上) の HAV が含まれることもあるが、細胞培養によるウイルス分離には長期間が必要なため、診断目的には適さない。

2) RT-PCR による HEV 遺伝子検出

各遺伝子型間でよく保存される領域の塩基配列に基づいて共通のプライマーを設計し、これを用いた RT-PCR による遺伝子増幅が可能になっている。食安監発 1201 第 1 号「A 型肝炎ウイルスの検出法について」（平成 21 年 12 月 1 日）では、構造/非構造ジャンクション領域 (VP1-2A-2B) の約 300 塩基の RT-PCR が推奨されている。通常、血清と糞便が検査材料として使われる。サンプルの採集時期によって、RNA の検出率は異なるが、ヒトでは発症前後の 2 週間で高い。増幅される領域の塩基配列を系統樹解析することによって遺伝子型の同定が可能であるので、ウイルスの感染源を推測する上で手がかりにもなる。近年、上記の領域を含み約 600 塩基を増幅することができるプライマーが開発されており、さらに精度の高い系統樹解析が可能となっている。リアルタイム PCR 法も診断に適用されている。

3) ELISA による IgM、IgG および IgA 抗体検出

A 型肝炎の診断には血中の IgM-HAV 抗体を確認する。固相化抗ヒト IgM 抗体に患者血清を反応させ、さらに HAV 抗原、標識 HAV 抗体を順次反応させる簡便な IgM 捕捉キットが市販されている。IgM 抗体は発症から約 1 カ月後にピークに達し、3~6 カ月後には陰性となる。重症例ほど IgM 抗体価は高く、発症 6 カ月以降にも検出される例がある。また、治癒が遷延化する例では IgM 抗体の持続期間も長い。

IgG および IgA 抗体の測定は、特殊な血清疫学調査以外には使われていない。IgA 抗体は感染後 1~2 年間、IgG 抗体はさらに長期間持続するので、一般的な血清疫学調査、免疫グロブリン (ISG) やワクチン接種対象者の選択などには、全クラスの HAV 抗体を測定する競合抑制 ELISA などが用いられる。なお、検出される HAV 抗体はウイルス粒子と結合する防御抗体であり、過去の感染またはワクチン免疫を意味する。

4. 病原体の保存：

原因ウイルスは流行状況の把握や疫学的解析に重要であり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。比較的安定なウイルスであるが、可能であれば-20℃以下で保存することが望ましい。

【文献・ホームページ】

- ・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：A型肝炎
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-03.html>
- ・国立感染症研究所・ウイルス第二部
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>
- ・国立感染症研究所・感染症疫学センター
A型肝炎 2010年～2014年11月現在
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/id/622-disease-based/a/hepatitis/hepatitis-a/idsc/iasr-topic/5333-tpc419-j.html>

狂犬病の病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

1) 狂犬病の清浄性を積極的に証明するために必要な科学的論拠の蓄積

狂犬病は、アジア等の近隣諸国を含め諸外国のほとんどで流行しており、我が国でも海外で感染した輸入患者を1970年と2006年に経験している。国内における狂犬病の清浄性を積極的に証明するためには、海外からの侵入を監視する体制が必要であり、本病原体サーベイランスを行うことに大きな意義がある。

2) 我が国への狂犬病侵入・発生の早期摘発を可能にする監視体制の構築

狂犬病は、急性、進行性、致死性の脳炎を併発して死亡する特徴的な感染症であるが、2006年の輸入症例を経験して、医療関係者が狂犬病を鑑別診断に加えないと他疾患と診断されることが明らかとなった。本病原体サーベイランスを行うことにより、医療現場での鑑別診断に狂犬病が加わることになり、侵入・発生の早期摘発を可能にする検査体制の整備とともに、正確な発生動向の調査が可能になるため大きな意義がある。

2. 検体： 生前診断では、唾液、脳脊髄液、項部皮膚生検。

死後の剖検では、脳などの神経組織。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスは、狂犬病ウイルスを含むリッサウイルスとする。

検査には、RT-PCR等による遺伝子検出および塩基配列の決定と、直接蛍光抗体法もしくは免疫組織化学によるウイルス抗原の検出を用いる。

4. 病原体の保存：

狂犬病ウイルス等が陽性となった検体は、ウイルス分離を行った後に冷凍保存をして、将来の狂犬病対策に必要なウイルス学的性状および分子疫学等の解析を可能にする。狂犬病ウイルスは、感染症法で特定病原体に指定されており、三種病原体等取扱施設で保管・保存等を行う。

【文献・ホームページ】

・Laboratory techniques in rabies 4th ed. Edited by F. -X. Meslin, M. M. Kaplan, H. Koprowski. WHO Geneva, 1996.

・狂犬病検査マニュアル（第2版）、国立感染症研究所病原体検出マニュアルより

http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/rabies_%2020120608.pdf

・狂犬病対応ガイドライン 2001

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou18/pdf/05-01.pdf>

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）病原体サーベイランスの意義 文責：山口県環境保健センター 調 恒明

1. 背景

SFTS は、2009 年に原因不明の発熱疾患が集団的に発生したことからサーベイランスが強化され、2011 年に中国で初めて SFTS ウイルスが患者から分離同定された¹⁾。ウイルスは、フタトゲチマダニ、タカサゴキラアラマダニ、などマダニが保有しており、マダニに刺されることにより感染すると考えられる。主症状は、発熱、消化器症状であり、検査所見では、血小板、白血球の減少、肝機能障害、多臓器不全等が見られる。また、しばしば高度な血球貪食像が見られることも特徴の一つである。日本においては 2013 年 1 月に初めて患者が報告され²⁾、日本における患者報告数は約 2 年間で 114 例、そのうち死亡例は 37 例で死亡率約 32%である（2015 年 2 月 23 日現在）。さかのぼり調査で患者が見いだされたこと、ウイルスの遺伝子配列が中国のものと異なることから、以前から日本に定着していたと考えられている。臨床的には、軽症例などの蓄積による臨床像の確立、ステロイドパルス療法の適否など治療法の確立などが課題であり、公衆衛生的には、ダニ対策の周知が重要である。

2. 意義

SFTS の検査診断は、RT-PCR 法であり、原則として全例について地方衛生研究所において検査診断が行われている。中国では、ヒトからヒトへの感染も報告されており、感染防御の意味で早期診断の価値がある。また、治療経過中に診断が行われることで、治療方法の検討が可能になり、今後の治療法の確立に貢献する。

3. 検体：血清、咽頭ぬぐい液、尿

血清中には、発症から約 2 週間のあいだ $10^3 - 10^{10}$ copies / mL の高濃度のウイルス RNA が存在する事が示されている³⁾。これまでの検査結果の蓄積では、咽頭ぬぐい液、尿から検出された場合は、全例で血清から検出されているため、咽頭ぬぐい液、尿の診断的価値は低いと思われる。

4. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスは、SFTS ウイルスである。検査には、RT-PCR 法による遺伝子検出及び塩基配列の決定をおこなう。現在、地方衛生研究所で使用されている RT-PCR 法は、 10^3 コピーの RNA を検出可能であり、十分な検出感度がある。また、平成 26 年度の分担研究により、リアルタイム PCR 法の開発、検証が行われ、十分な検出感度、特異性を持つことが示されたため、今後利用可能となる⁴⁾。

4. 病原体の保存：

将来的に、ワクチン等が開発された際にその効果を判定するには、分離されているウイルス株が必要となるため、ウイルス分離株及びその試料となる保存された患者血清は有益であると思われる。

【文献・ホームページ】

- 1) Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China Xue-Jie Yu, et al. N Engl J Med 364:1523-1532, 2011
- 2) The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. Takahashi T, et al. J Infect Dis. 2014 ;209(6):816-27.
- 3) Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR

assay. Sun Y, *et al.* J Clin Virol. 2012 ; 53(1):48-53.

4) 平成25、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）

「SFTSの制圧に向けた総合的研究」班 研究分担班「SFTSの調査研究における国内ネットワークのあり方に関する研究」報告書（調 恒明）

デング熱・チクングニア熱病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

- 1) デング熱、チクングニア熱ともに輸入症例があり、国内発生リスクが伴う。輸入症例のデングウイルス血清型、チクングニアウイルスの遺伝子型を同定しておくことは重要である。
- 2) チクングニアウイルスに関しては、ヒトスジシマカにより適応したウイルスが世界的に活動しており、遺伝子解析情報により鑑別できる。
- 3) 輸入症例から得られたウイルス情報を、渡航先国に還元することで現地への国際貢献となる。
- 4) 国内発生した場合には、感染場所やルートの特定につながる場合がある。

2. 検体： 血清（発熱期）、尿（発熱期後も検出することはあるが、全く検出できない症例もある）

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

- 1) デングウイルス型別検出逆転写 PCR（リアルタイム PCR；TaqMan 法を含む）法により血清型を決定する。
- 2) 輸入症例からのデングウイルスの遺伝子解析は、構造領域について原則実施するのが望ましい。アフリカ、太平洋島嶼国など流行状況の詳細が乏しい地域からの輸入症例に関しては必ず実施する。
- 3) 国内流行発生時には、その流行状況およびラボの対応力により、遺伝子解析に関しては適時対応する。
- 4) チクングニアウイルスに関しては、現状では年間十数例であり、ウイルス検出できる症例はさらに少ないため、可能な場合はすべて遺伝子配列を決定する。

4. 病原体の保存：

検査法開発・評価、ワクチン開発等に有用であるため分離株はすべて - 80℃保存する。

【文献・ホームページ】

- Mikako Ito, Tomohiko Takasaki, Ken-Ichiro Yamada, Reiko Nerome, Shigeru Tajima and Ichiro Kurane. Development and Evaluation of Fluorogenic Reverse Transcriptase PCR (TaqMan RT-PCR) Assays for Dengue Virus Types 1-4. J. Clin. Microbiol. 42(12):5935-5937, 2004
- Hirayama T, Mizuno Y, Takeshita N, Kotaki A, Tajima S, Omatsu T, Sano K, Kurane I, Takasaki T. Detection of dengue virus genome in urine by real-time reverse transcriptase PCR: a laboratory diagnostic method useful after disappearance of the genome in serum. J Clin Microbiol. 2012 Jun;50(6):2047-2052

日本脳炎、ウエストナイル脳炎病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

1) 流行状況の把握

日本脳炎、ウエストナイル脳炎ともに脳炎を発病した場合、早期にウイルス遺伝子の検出は困難になる。発病後1～2日後の髄液から検出できる場合があるが、そのような検体が保存されていることは比較的稀である。日本脳炎ウイルスの病原体サーベイランスとしてはブタおよび蚊からのウイルス分離、遺伝子検出が効率的である。ウエストナイルウイルスに関しては、厚生労働省、農林水産省等の対策により侵入リスクは低下しており、流行状況の把握には該当しない。

2) ウイルス遺伝子型の把握

日本脳炎ウイルスには5遺伝子型がある。現在日本国内で分離される日本脳炎ウイルスは、遺伝子型1型であるが、1990年以前は3型が主流であった。近年、中国・韓国で遺伝子V型ウイルスが確認されており、日本国内への侵入を監視する必要がある。

2. 検体： 髄液、血清（脳炎発症後2～3日内）、死亡例に関しては脳実質。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

脳炎患者髄液、血液からのウイルス分離は難しい場合が多いが、脳組織からのウイルス遺伝子検出、ウイルス分離は可能である。遺伝子検出は逆転写PCR（リアルタイムPCR；TaqMan法を含む）法を用いる。

日本脳炎ウイルスの病原体サーベイランスとしてはブタおよび蚊を対象とする方が効率的であり、ウエストナイルウイルスに関しては、異常な死亡鳥の集積のモニタリングで十分である。

4. 病原体の保存：

検査法開発・評価、ワクチン開発等に有用であるため分離株はすべて-80℃保存する。

【文献・ホームページ】

- Nerome R, Tajima S, Takasaki T, Yoshida T, Kotaki A, Lim CK, Ito M, Sugiyama A, Yamauchi A, Yano T, Kameyama T, Morishita I, Kuwayama M, Ogawa T, Sahara K, Ikegaya A, Kanda M, Hosoya Y, Itokazu K, Onishi H, Chiya S, Yoshida Y, Tabei Y, Katsuki K, Tabata K, Harada S, Kurane I. Molecular epidemiological analyses of Japanese encephalitis virus isolates from swine in Japan from 2002 to 2004. J Gen Virol. 2007 88:2762-2768.

ウイルス性肝炎(B型肝炎)病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

B型肝炎ウイルスは日本で100万人程度のキャリアをもつと推定されており、持続感染により肝硬変や肝がん発症のリスクを上昇させること、また急性感染からまれに劇症肝炎を発症することが知られている重要な病原体である。

1) 届け出

2003年11月の感染症法改正に伴い、急性B型肝炎は5類感染症の「ウイルス性肝炎(E型肝炎及びA型肝炎を除く)」に分類された。そのため、医師は肝炎に特徴的な臨床的症状を有する者を診察した結果、症状や所見からウイルス性肝炎が疑われ、HBV検出を基本としてB型肝炎と診断した場合、7日以内に届け出なければならない。

2) HBVの遺伝子型

HBVはAからHまでの8種類の遺伝子型に分類されており、その分布に地域特異性があることが知られている。我が国では従来遺伝子型CおよびBがほとんどを占めていたが、2000年前後より遺伝子型Aが輸入感染症として急激に広がっている。また遺伝子型により慢性化率などの臨床経過が異なる。

3) 新規感染者

1985年より「B型肝炎母子感染防止事業」が開始され、これにより母子間のHBV感染によるキャリアの発生は劇的に減少した。また急性B型肝炎と診断された患者数は、1999年には約500例であったが、その後徐々に減少を続け2005年には年間200例あまりとなっている。感染経路が不明の者が40%程度を占めることもあり、発生動向調査は必要と考えられる。

2. 検体： 血液（血清）

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：血清中のHBs抗体、HBc抗体、HBs抗原、HBe抗原、HBV DNAの検出。

4. 病原体の保存：

原因ウイルスは将来抗HBV剤感受性や病態発現への影響等の解析が必要となる可能性があり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。

【文献・ホームページ】

・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-02.html>

・国立感染症研究所・ウイルス第二部

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>

・国立感染症研究所・感染症情報センター

B型肝炎

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/319/tpc319-j.html>

・独立行政法人国立国際医療センター肝炎・免疫研究センター・肝炎情報センター

http://www.kanen.ncgm.go.jp/forcomedi_ah.html#cah0942

ウイルス性肝炎(C型肝炎)病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

C型肝炎ウイルス感染者は日本で 150-200 万人いると推測されている。感染状態を放置しておくと肝硬変や肝がんに進行する可能性が高く、最も重要な病原ウイルスの一つと考えられている。

C型肝炎の発生動向は、1987年に感染症サーベイランス事業の対象として開始された。その後1999年4月の感染症法施行により、4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、さらに2003年11月の感染症法の改正に伴い5類感染症の「ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）」に分類され、発生動向が監視されている。

輸血による感染機会が減少した現在、年間40～60例の報告があり、しかも感染原因/感染経路不明の報告割合が大きい事からも、サーベイランスは必要と考えられる。

2. 検体： 血液（血清）

3. 検査対象ウイルスおよび検査法： 血清中のHCV抗体、HCV RNA またはHCV コア抗原の検出。

4. 病原体の保存：

原因ウイルスは将来抗HCV治療薬抵抗性等の性状解析が必要となる可能性があり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。

【文献・ホームページ】

・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-02.html>

・国立感染症研究所・ウイルス第二部 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>

・国立感染症研究所・感染症情報センター

C型肝炎 1999年4月～2009年（2011年2月24日現在）

<http://idsc.nih.go.jp/disease/hepatitisC/2011week21.html>

ウイルス性肝炎(D型肝炎)病原体サーベイランスの意義

2. 意義：サーベイランスにより、感染症の発生や流行を探知することができ、まん延を防ぐための対策や、医療従事者・国民への情報提供に役立てられる。

1) 第5類届出伝染病

急性D型肝炎は感染症法に基づく第5類届出伝染病に分類されている。医師は臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見からウイルス性肝炎が疑われ、急性D型肝炎患者と診断した場合には、その検査方法、検査材料についても7日以内に届け出ないといけないとされている。

2) HDVの遺伝子型

HDVはその塩基配列により3種類の遺伝子型に分類されている。I型は日本を含む全世界に分布し、軽症から重症まで多様な肝障害を引き起こす。II型は日本および台湾で報告されており、軽症型が多い。III型は南米に多く、流行性の重症・劇症型を起こす。

3) HDVの感染率

日本のHDVの感染率は1%未満と考えられている。

4) HDV感染の臨床経過と症状

HDVの複製にはHBVとの共存が必要ということが知られている。そこで、HDV感染の様式には、HBVとHDVの同時感染、およびHBVキャリアに対するHDVの重複感染の2つに分類できる。急性D型肝炎では、HBV単独感染に比べて重症化することが多く、同時感染で2-20%、重複感染で10-20%が劇症化するという報告がある。慢性D型肝炎に移行する割合は、同時感染で5%に過ぎないが、重複感染で70-95%と効率である。さらに、その70-80%が肝硬変に進行するといわれている。

2. 検体：血液（血清）

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

HDVを対象として、検査法は血清 anti-HD およびHDVのゲノムであるHDV-RNAの検出である。

4. 病原体の保存：

原因ウイルスは将来種々の性状解析が必要となる可能性があり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。

【文献・ホームページ】

・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-02.html>

・国立感染症研究所・ウイルス第二部

<http://www.niid.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>

・独立行政法人国立国際医療センター肝炎・免疫研究センター・肝炎情報センター

http://www.kanen.ncgm.go.jp/forcomedi_ah.html#cah0942

対象： 五類感染症（全数）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、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く。）として届出られる患者検体を想定。他に全数報告を要する「狂犬病」、「梅毒」、「後天性免疫不全症候群」も除外。

参考：（定義）ウイルスなど種々の病原体の感染による脳実質の感染症である。

炎症所見が明らかではないが、同様の症状を呈する脳症もここには含まれる。

1. 意義：

1 脳炎・脳症の病原体を検索・同定を継続的に実施することにより、年齢・性別等宿主の特性や、季節性及び地域特性に基づく注意喚起の根拠とする。

2 脳炎・脳症を惹起する病原体を認識し、治療薬及びワクチン開発を促す。

3 弱毒生ワクチン（国内未承認を含む）の病原性監視の一環。

4 インフルエンザ、手足口病、咽頭結膜熱等地域で流行中のウイルスあるいは生ウイルスワクチン（麻疹、風疹、ムンプス、ロタ、水痘）が、中枢神経侵襲性を強めていないか監視することを重点的に実施すべきではないか。

孤発性(HIV)若しくは多数が既に潜伏感染しているウイルスの再活性化による発症（例：サイトメガロ、JCV）の優先順位は低い？

2. 検体：脳脊髄液、脳（剖検・生検）

血液（全血、血清）、尿

糞便

咽頭拭い液

皮疹内容物、眼脂

3. 検索対象ウイルス：（全例に全て行うのではなく、随伴症状や季節・地域流行等を考慮して選択）

インフルエンザ、RS、パラインフルエンザ、メタニューモ

ムンプス、麻疹、風疹

ピコルナ（エンテロ、ライノ、パレコ、サフォード等）、アデノ

ロタ、カリシ（ノロ、サポ）

水痘带状疱疹、単純ヘルペス

積極的検索対象から外しても良いと思われるウイルス：

HIV、サイトメガロ、EB、HHV-6、HHV-7、JCV

細菌・リケッチアの検討？？

【文献・ホームページ】

・日本神経感染症学会単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン（鑑別診断）

<http://www.neuroinfection.jp/guideline001.html>

・Cassady KA, Whitley RJ: 3. Viral central nervous system infections. In Clinical Virology 3rd ed., ASM Press, Washington DC, 2009 pp 29-44

水痘-帯状疱疹ウイルスの病原体検出の意義

1. 意義：

1) 水痘の流行予測及び予防・治療のためのサーベイランス

水痘は日本において毎年流行し、ワクチンが定期接種に導入されるまでの期間については年間 100 万人を越える患者と、数千人の入院患者及び 20 人弱の死亡例が発生しており、その病原体サーベイランスを行うことは流行の予測及び予防・治療のために重要である。一般に、水痘も帯状疱疹も特徴的な臨床像を呈するため、病原体診断が必要となることは少ない。しかし、典型的な臨床経過をとらない症例や単純ヘルペスウイルス感染症等、他の疾患に似た病態をとる場合があり、臨床症状のみからの診断が困難な場合がある。こうした場合には、血清学的診断またはウイルス学的検査により原因ウイルスを同定し、早期に治療方針を決定することが必要である。また、バイオテロの観点からは天然痘ウイルス感染との鑑別の必要性も出てくる。

2) ワクチン定期接種化による病原体サーベイランス体制の構築

水痘に対するワクチンが 2014 年 10 月から定期接種化されたことにより、水痘ワクチンの効果の把握と安全性管理を目的として、病原体サーベイランス体制の構築は重要である。ワクチン効果の把握のため血清を用いた抗体価の測定と共に、水痘が発生した場合にワクチン株と野生株の判別が必要となってくる。また、ワクチン 1 回既接種者の約 20% で発症するとされる breakthrough 水痘は軽症である場合が多く、臨床症状のみでは診断が困難な場合がある。また、軽症であっても感染源となりうることから他の水疱性疾患との鑑別の意味でも原因ウイルスの同定が必要となる。

2. 検体：水疱内容液、水疱基底部ぬぐい液（水疱内剥離感染細胞）、咽頭ぬぐい液、末梢血リンパ球、髄液、全血、痂皮

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

水痘帯状疱疹ウイルス：ウイルス分離、ウイルス DNA 検出、蛍光抗体法

ウイルス分離若しくは DNA 検出陽性の場合、ワクチン株・野生株の鑑別を実施する。

4. 病原体の保存：

【文献・ホームページ】

- ・ 水痘ワクチンのためのファクトシート、国立感染症研究所

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqx.pdf>

- ・ 国立感染症研究所 病原体マニュアル「水痘・帯状疱疹ウイルス」

http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/vzv_2011.pdf

- ・ 厚生労働省 感染症法に基づく医師の届出のお願い

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-140912-2.html>

- ・ 国立感染症研究所 感染症疫学センター 水痘

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/sa/varicella.html>

麻疹風疹病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

- 1) 確定診断、早期診断に有用である。とくに発症初期には、病原体に対する抗体 (IgM) の上昇もみられないことが多く、一方、病原体 (麻疹ウイルス、風疹ウイルス) の排出量が多いため、早期診断にはとくに有効である。免疫の無い者が麻疹に罹患した場合には、不顕性感染はないと考えられるが、ワクチン効果の減弱した者の罹患 (二次性ワクチン不全) による症状のはっきりしない修飾麻疹の診断には、とくに有効である。風疹ウイルス感染では、症状のはっきりしない不顕性感染の頻度も高く病原体 (風疹ウイルス) の検出は確定診断に有効である。
- 2) 流行状況の把握に非常に有用である。麻疹ならびに風疹は、世界的な排除が目標とされており、積極的なサーベイランス活動が国際的に行われている。麻疹ウイルスや風疹ウイルスの特定の遺伝子領域を増幅してウイルスの存在を確認することは、診断に有用なばかりでなく、ウイルス遺伝子の詳細な比較解析によって、当該ウイルス株の国際的ならびに地域的な伝播経路を明らかにすることが可能である。
- 3) ワクチン施策の評価、対策に有用である。上記2)で述べたように、流行状況を把握することによって、過去ならびに現在のワクチン施策の効果を評価することが可能である (集団免疫が向上することによって、国内でのウイルス伝播が難しくなり、海外からの輸入株による小流行ばかりが、みられるようになる)。また、今後のワクチン施策を検討する上での、貴重なデータを提供する。
- 4) 国際貢献ならびに行政施策への貢献。上記2)で述べたように、麻疹、風疹の排除は国際的な目標であり、日本における流行状況や流行株の把握は、国際的な麻疹風疹対策にとっても非常に重要である。また、わが国の「麻しんに関する特定感染症予防指針」や「風しんに関する特定感染症予防指針」が掲げる、両疾病の排除目標の達成、ならびにわが国からの麻疹排除について国際的な評価を得るために不可欠なデータを提供する。

2. 検体：麻疹、風疹ともに、血液、咽頭拭い液 (鼻腔拭い液)、尿が、ウイルスの検出に有用である。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

- 1) 麻疹：「原則として全例に検査の実施を求めるものとする」「血清 IgM 抗体検査等の血清抗体価の測定の実施と、都道府県等が設置する地方衛生研究所でのウイルス遺伝子検査等の実施のための検体の提出を求めるものとする」(麻しんに関する特定感染症予防指針)
- 2) 風疹：「原則として前例にウイルス遺伝子検査の実施をもとめる」「都道府県等が設置する地方衛生研究所において、可能な限りウイルス遺伝子検査等を実施する」「可能な限り、地方衛生研究所において風しんウイルスの遺伝子配列の解析を実施する、又は国立感染症研究所に検体を送付し、同研究所が遺伝子配列の解析を実施する」(風しんに関する特定感染症予防指針)

4. 病原体の保存：

マイナス 80 度にて、長期間安定的に (感染性を保持させた状態で) 保存できる。マイナス 20 度では保管しない。数時間以内の短時間であれば、4 度で保管する。凍結融解は繰り返さないことが望ましい。

【文献・ホームページ】

国立感染症研究所病原体検出マニュアル：www.nih.go.jp/niid/ja/lab-manual.html

咽頭結膜熱、流行性角結膜炎の病原体サーベイランスの意義

1. 意義

1) 病原体の流行状況の把握

起因病原体はアデノウイルスであり、毎年流行して流行型が変化する。アデノウイルス性呼吸器感染症および眼感染症は患者数が多く、その種により引き起こす疾患と重篤度が異なる。現状では咽頭結膜熱(小児科)および流行性角結膜炎(眼科)が5類定点把握疾患である。地域限局的な流行もあるので全国的な対応を行っている。

2) 抗原性の変化の把握

日本においては3型アデノウイルスの流行が多く、その抗原性の変化が毎年のように3型が流行する原因であることが示唆されている。毎年、抗原性の変化をヘキソン領域の中和性決定部位の塩基配列の変化でモニターしている。

3) 病原性の変化の把握

1976年に37型アデノウイルスが突然出現して流行性角結膜炎の世界的な流行を引き起こした。現在、これまで眼症状の報告がなかった48型組換え型が千葉県や静岡県で結膜炎を引き起こしたことを把握した。新型アデノウイルス(53、54、56および57型)が流行性角結膜炎を引き起こし世界的に注目されている。これまで病原性変が知られていなかった22型の組換え型の新型アデノウイルス53型でも流行性角結膜炎が流行している。

2. 検体

咽頭結膜熱では咽頭ぬぐい液(眼症状がある場合は結膜ぬぐい液も可)

流行性角結膜炎では結膜ぬぐい液

咽頭結膜熱流行時に7型等による肺炎が発生する場合がある：その際には咽頭ぬぐい液、喀痰、糞便

3. 検査対象ウイルスおよび検査法

対照ウイルス：アデノウイルス

検査法：PCR、ウイルス分離(感染研の検査マニュアルによる)

臨床的にアデノウイルス性感染症が疑われる場合は免疫クロマトキット陰性でも検査する。

*地域で流行型が異なることが多い。院内感染を非常に起こしやすいので、流行の積極的疫学調査は重要。

4. 病原体の保存

ウイルス分離が出来た場合は型別して保存する。地衛研での型別が困難な場合は感染研(または地区レファレンスセンター)に送付して同定して双方でレファレンス株として保存する。1年間に地衛研で分離されたアデノウイルスを全体で約400株を感染研で保存し将来の解析に用いる。

【文献等】

- ・Fujimoto T et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 3 detected from 1994 to 2006 in Hyogo Prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis. 2008 Mar; 61(2):143-5.

- Nakamura M et al. Surveillance of adenovirus D in patients with epidemic keratoconjunctivitis from Fukui Prefecture, Japan, 1995-2010. *J Med Virol.* 2012 Jan; 84(1):81-6
- Fujimoto T et al. A novel complex recombinant form of type 48-related human adenovirus species D isolated in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(4):282-7.

感染性胃腸炎（ウイルス性）の病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

1) 病原体の流行状況の把握

現在国内で実施されているサーベイランスは、定点報告対象（5類感染症）であり、全国約3,000カ所の小児科定点医療機関が毎週月曜日に患者数を届けている。うち、概ね10%が小児科病原体定点として、他の疾患と共に感染性胃腸炎の病原体についての情報の収集と提供を行っている。患者数の推移は現行のサーベイランスで把握可能であるが、成人が受診する医療機関が含まれていない。従って例えば成人でのノロウイルス症例などは捉えられておらず、正確な疾病負荷は把握できない。また、臨床所見での診断のみでの報告であるため、臨床上の診断名よりはサーベイランス上の症候群名という色彩が強い。さらに、疾患の入院例、外来例の区分もなく、重症度の変化などを理解する目的では利用できない（ただし、ロタウイルスに関しては入院例のサーベイランスが開始されたため別）。感染症発生動向調査と病原微生物検出情報を合わせることで、感染性胃腸炎がどの時期に多く、どの病原体が原因となっているかがはっきりしてきた（例えばノロウイルス感染症が12月から3月をピークにして全国的に流行している、など）。また、ロタウイルスについては、ワクチン導入後その患者数が激減したことをはっきりとサーベイランス結果が示している。この現象がワクチンによる減少なのか、ロタウイルスの流行そのものがここ数年小さいだけなのかといったことは、今後現状のサーベイランスを継続することで明確になる。さらに分母情報が明確な病原体検出情報となることで、感染性胃腸炎のより定量的な評価が可能となることが考えられる。

2) 抗原性の変化の把握

ロタウイルスに関しては、2011年11月以降ワクチンが導入されたため、小児科病原体定点を通して、ワクチン導入前後での遺伝子型の変化をモニタリングすることで、ワクチンによる選択圧の有無、流行していなかった遺伝子型の出現などについての監視が可能と考えられる。ノロウイルスに関しては、2012年後半から遺伝子型G I I. 4の新しい変異型（Sydney 2012）の出現に関係すると考えられる世界的な流行が見られるなど、今後のウイルスの変異に関する監視は重要である。

3) 病原性の変化の把握

病原体の情報と患者のサーベイランスデータを活用することで、流行と病原性の変化を把握することは可能である。そのために、重症度の高い患者については患者情報と採取された病原体の情報とが併せて分析できることが望ましい。

2. 検体：糞便

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスはノロウイルス、ロタウイルス、アストロウイルス、サポウイルス、アデノウイルスとする。検査法は遺伝子検出法、抗原検出法（アストロウイルス）を用いる。場合によりウイルス分離を行う。

4. 病原体の保存：

上記のとおり、どのウイルスにおいても継続して遺伝子型をモニタリングすることで、抗原性、病原性の変化や流行の原因などが特定される可能性もあり、検体を今後も保存していくことは重要である。ただし、どのような基準、割合で保存していくのか、共通の指針が必要と思われる。

【文献・ホームページ】

- IDWR 2012年第47号<注目すべき感染症>感染性胃腸炎、国立感染症研究所HP
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/intestinal-m/intestinal-idwrc/2992-idwrc-1247.html>

- IASR ノロウイルス等検出速報、国立感染症研究所 HP
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-noro.html>

手足口病病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

1) 流行状況の把握

毎年流行するウイルスの血清型が異なり、それを把握することは重要である。流行の規模は年ごとに異なるが、時として大規模な流行が認められる。特に、2011年と2013年のコクサッキーウイルスA6型による流行は、患者定点当たりの報告数が10を超え、例年の3~5倍の規模であった。水疱の状態や回復期に爪が剥がれるなど、従来と異なった症状が認められ、過去に分離された株との比較が進められているところである。

2) 重症例の把握

まれに無菌性髄膜炎の合併症を伴うことがある。さらに、エンテロウイルス71型(EV-71)による手足口病の流行時には、中枢神経合併症の発生頻度が高いとされており、重篤化するおそれのあるウイルスである。このウイルスは3~5年ごとに地域流行するので、病原体検索により流行の可能性を事前に予測することは有意義である。

3) ワクチン開発の影響把握

EV-71は中国や台湾を中心にワクチン導入が進められており、実際に導入された場合の日本への影響について、患者情報のみならず病原体検索により流行株の特徴を把握する意義がある。

4) ポリオウイルス野外株の監視

ポリオウイルスが検出された場合は、野外株かワクチン由来株かを決定することで、野外株の我が国への侵入を把握でき、以後の感染対策に役立つ。

2. 検体： 咽頭ぬぐい液、糞便

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスはエンテロウイルス（ポリオ、エコー、コクサッキーA、コクサッキーB）、ヒトパレコウイルスとする。検査方法は細胞培養法と必要により遺伝子検出を用いる。単純ヘルペスウイルス1型が分離可能である。

4. 病原体の保存：

ウイルスは変異を続けており、将来種々の性状解析が必要となる可能性があり研究施設において管理、保存することが重要である。

【文献・ホームページ】

- ・Ito, M. et. al. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J. Gen. Virol.* 85:391-398. 2004.
- ・Ito, M. et. al. Detection of human parechovirus from clinical stool samples in Aichi, Japan. *J. Clin. Microbiol.* 48(8): 2683-2688, 2010
- ・Pallansch, M.A., M.S. Oberste, J.L. Whitton. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In (D.M. Knipe and P.M. Howley eds.) *Fields Virology* 7th edition, pp.490-530. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013
- ・Yamashita, T. et. al. Molecular identification of enteroviruses including two new types (EV-98 and EV-107) isolated from Japanese travelers from Asian countries. *J. Gen. Virol.* 91(4): 1063-1066, 2010

ヘルパンギーナ病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

1) 流行状況の把握

毎年流行するウイルスの血清型が異なり、それを把握することは重要である。流行の規模は血清型によって異なり、一般的に予後は良好であるが、まれに無菌性髄膜炎や急性心筋炎等の合併症を伴うことがある。日本で流行がみとめられた主な血清型はコクサッキーウイルス A2 型 (CV-A2)、CV-A4、CV-A6、CV-A8、CV-A10、CV-A12、CV-A14 があるが、東南アジアに存在し、日本への侵入が確認されていない血清型も複数存在し、それらが流行した場合の流行規模や病原性は不明であるので、病原体検出により監視を続ける必要がある。

2) ウイルス変異の把握

エンテロウイルスは RNA ウイルスであるため変異を繰り返している。さらに、構造タンパクと非構造タンパクをコードする領域の境界で遺伝子組み換えが生じ、感染性や病原性が変化する可能性があり、過去に流行したウイルスを保管し、その遺伝子情報を調べておくことは有意義である。

3) ポリオウイルス野外株の監視

ポリオウイルスが検出された場合は、野外株かワクチン由来株かを決定することで、野外株の我が国への侵入を把握でき、以後の感染対策に役立つ。

2. 検体： 咽頭ぬぐい液、糞便

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスはエンテロウイルス (ポリオ、エコー、コクサッキーA、コクサッキーB)、ヒトパレコウイルスとする。検査方法は細胞培養法と必要により遺伝子検出を用いる。単純ヘルペスウイルス 1 型が分離可能である。

4. 病原体の保存：

ウイルスは変異を続けており、将来種々の性状解析が必要となる可能性があり研究施設において管理、保存することが重要である。

【文献・ホームページ】

- Ito, M. et. al. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J. Gen. Virol.* 85:391-398. 2004.
- Ito, M. et. al. Detection of human parechovirus from clinical stool samples in Aichi, Japan. *J. Clin. Microbiol.* 48(8): 2683-2688, 2010
- Pallansch, M. A., M. S. Oberste, J. L. Whitton. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In (D. M. Knipe and P. M. Howley eds.) *Fields Virology* 7th edition, pp.490-530. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013
- Yamashita, T. et. al. Prevalence of Coxsackievirus A5, A6, and A10 in Patients with Herpangina in Aichi Prefecture, 2005. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 58:390-391, 2005
- Yamashita, T. et. al. Molecular identification of enteroviruses including two new types (EV-98 and EV-107) isolated from Japanese travelers from Asian countries. *J. Gen. Virol.* 91(4): 1063-1066, 2010

ムンプスサーベイランスの意義

1. 意義：

1) 流行状況の把握の意義

ワクチンの接種率が低迷する中で、国内における全国規模の流行は継続している。しかし、直近の30年間に流行した遺伝子型は一樣では無く、10年間隔で劇的な変化を遂げた¹⁾。将来想定されるワクチンの定期接種化後は、ワクチン効果を評価する上で、国内流行株と輸入例とを厳密に区別することが求められるため、病原体サーベイランスによる国内流行株の継続的なモニタリングが必須となる。また、MMRの2回接種が定着した欧米諸国では、ムンプスのアウトブレイクが頻発しており、ワクチン株と流行株との抗原性の齟齬が注目されている。日本国内においても、流行株の抗原性について継続的観察が必要である。

2) 学術的成果

1993年に大館市で無菌性髄膜炎が多発した際、当初は分離ウイルスのRFLPパターンからワクチン株の関与が疑われたが、ゲノム配列の解析から、高病原性の野外株によることが判明した²⁾。当時分離された大館株はムンプスウイルスの病原性発現機構の解明やムンプスウイルスの動物モデルの確立のための貴重な材料として用いられている³⁾。別の例として、三重県内の継続的なサーベイランスを通して、ワクチンウイルスによる水平感染例が検出されている⁴⁾。

3) サーベイランス体制の充実と維持

急性耳下腺炎の原因は多岐にわたり、加えてムンプス感染者の3割は不顕性感染であることから、ムンプスの臨床診断はきわめて難しい。従って、ムンプスの確定診断には実験室診断が必須である。一方、ムンプスの実験室診断で広く利用されるIgM測定は、キットに起因する偽陽性の問題と、全ての感染者で必ずしもIgMが検出されないケースがあることから、適用に限界がある。以上の理由から、ムンプスの診断には病原体検出が重要であり、サーベイランスの中心は病原体検出にならざるを得ず、そのための体制を充実・維持させることが求められる。麻疹、風疹の実績をベースに感染研と地方衛生研究所が協力して体制を構築することが重要である。同時に、各自治体の所管課にサーベイランスの重要性を理解させ、そのための予算と人材を確保するよう求めていくことが肝要である。

2. 検体： 唾液

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスはムンプスウイルス、検査法は遺伝子検出法およびウイルス分離法を用いる。

4. 病原体の保存：

分離されたウイルスは、実験室診断のツールとして利用される他、学術的な研究材料としても、またワクチンや抗ウイルス薬の開発のための材料としても用いられる。加えて、その時々で分離されたウイルスは一度失われれば再現のきかない貴重な財産でもある。従って、安定的に長期保存できる体制が必要となる。また、誰でもが自由に利用できるシステムが求められ、公的機関によって保存管理する体制が望ましい。リスク分散の観点から、複数の機関で保存管理する体制が求められる。具体的には、感染研と中核的な地方衛生研究所とで分散して保管管理するのが最も現実的と考えられる。しかし、そのためには施設、設備、人材を維持するための財政的な裏付けが必要である。

【文献・ホームページ】

1) 木所稔、竹田誠、病原微生物検出情報(IASR), 2013; 34(8), 224-225

2) Saito H, Takahashi Y, Harata S, Tanaka K, Sano T, Suto T, Yamada A, Yamazaki S, Morita M. 1996; 40(4):271-5.

3) Saika S, Kidokoro M, Ohkawa T, Aoki A, Suzuki K. J Med Virol. 2002 Jan;66(1):115-22.

4) 木所 稔、落合 仁、渡辺正博、竹田 誠、庵原俊昭、第18回日本ワクチン学会学術集会、福岡、2014.12

インフルエンザ病原体サーベイランスの意義

インフルエンザの意義は、分担研究報告書「インフルエンザ病原体サーベイランスの意義」を参照のこと。

急性出血性結膜炎病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

1) 流行状況の把握

急性出血性結膜炎は主としてエンテロウイルス 70 型 (EV-70) 及びコクサッキーウイルス A24 型変異株 (CV-A24v) などのエンテロウイルスによって引き起こされる激しい出血症状を伴う結膜炎である。エンテロウイルスは一般に消化管で増殖するが、EV-70 と CV-A24v は結膜が感染部位である。分離報告も少ないため、症例とともにウイルス学的特徴に関する情報を蓄積し、ウイルスの変異と病原性や流行規模との関連性を調べることは有意義である。

2) ポリオウイルス野外株の監視

ポリオウイルスが検出された場合もあるので、野外株かワクチン由来株かを決定することで、野外株の我が国への侵入を把握でき、以後の感染対策に役立つ。

2. 検体： 結膜ぬぐい液

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスは EV-70、CV-A24v を主とするエンテロウイルスとする。検査方法は細胞培養法及び遺伝子検査法とする。

4. 病原体の保存：

ウイルスは変異を続けており、将来種々の性状解析が必要となる可能性があり研究施設において管理、保存することが重要である。

【文献・ホームページ】

- Pallansch, M.A., M.S. Oberste, J.L. Whitton. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In (D.M. Knipe and P.M. Howley eds.) Fields Virology 7th edition, pp.490-530. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013
- Lim K.H., M. Yin-Murphy. An epidemic of conjunctivitis in Singapore in 1970. Singapore Med. J. 12:247-249. 1971.

新規病原体サーベイランス（今後監視が必要と考えられる類型外感染症）
重症急性熱性疾患（特に感染症が疑われるもの）における病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

1) 流行状況の把握

現在国内で実施されているサーベイランスは、すべて Indicator-based surveillance（症例個々の情報を報告するサーベイランス）である。重症であっても、原因が特定されなければサーベイランスおよび流行状況の把握が不可。流行の初期の時点で原因が特定されない重症感染症の流行状況を把握することの公衆衛生学的意義は大きい。

2) 新たな病原体の把握

中国においては、2009 年より急性熱性疾患の強化サーベイランスを実施することで、当時原因不明であった Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) の原因が bunyavirus であると特定した。

新たな病原体、特にウイルスに関しては、原因不明の重症急性熱性疾患として監視しなければ特定が困難で、流行拡大の観点からもサーベイランスの実施は有益。

3) 重症例の把握

2014 年 3 月から 7 月に、新潟県内の医療機関において、発熱、頻脈、網状チアノーゼ等を伴い敗血症と診断された生後 3 か月未満の乳児 17 例が、ヒトパレコウイルス 3 型による感染症と診断された。新潟大学医学部小児科において、特に新生児、早期乳児の敗血症等の重症感染症をターゲットとして、リアルタイム PCR 法を用いた微生物の迅速診断の検査体制が整備されていたため、迅速な診断が可能であった。

重症化する可能性の高い原因不明疾患については、発生状況を把握し、迅速な診断を行った上で、患者数の増加と全国的な流行を監視することが重要である。

4) サーベイランス実施体制の確保・維持

原因不明疾患を対象とするため、通常の検査施設では原因特定に至らない可能性が高く、国立感染症研究所と地方衛生研究所が連携して原因の究明にあたり、有効なサーベイランスを実施することは、診断・治療・予防に有用のみならず、公衆衛生学的意義も大きい。

2. 検体：咽頭あるいは鼻腔スワブ〔場合により鼻腔吸引液〕、血清、髄液、便

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：エンテロウイルス属、パレコウイルス属、アデノウイルス（原因となる細菌の検査は各医療機関で検査される。また、全例に全ての対象ウイルス検査を行うのではなく、随伴症状や季節・地域流行等を考慮して選択する。）

4. 病原体の保存：原因が特定されなかった重症疾患については、将来的に疾患が特定される可能性もあり、特に検体を確実に保存することが重要である。

【文献・ホームページ】

- Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med. 2011 Apr 21;364(16):1523-32. doi: 10.1056/NEJMoal010095. Epub 2011 Mar 16.
- <速報>新潟県におけるヒトパレコウイルス 3 型感染症の患者報告の急増. IASR. 掲載日 2014/7/30
- 生後 3 か月以内の乳児における不明熱等患者からのパレコウイルス 3 型の検出—山口県. IASR. Vol. 32 p. 294-295: 2011 年 10 月号

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」班
分担研究報告書

病原体サーベイランスの意義（細菌・真菌・寄生虫）

研究分担者	四宮 博人	愛媛県立衛生環境研究所
研究協力者	大西 真	国立感染症研究所細菌第1部
	柴山 恵吾	国立感染症研究所細菌第2部
	甲斐 明美	東京都健康安全研究センター
	船渡川 圭次	栃木県保健環境センター
	鈴木 匡弘	愛知県衛生研究所
	仙波 敬子	愛媛県立衛生環境研究所

研究要旨

「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の一部を改正する法律」が平成26年11月14日に改正され、感染症に関する情報の収集体制の強化として、知事（緊急時は厚労大臣）は、全ての感染症の患者に対し検体の採取等に応じること、また、医療機関等に対し保有する検体を提供すること等を要請できる旨の規定を整備することとなった。

これに伴い、病原体サーベイランスの目的と効果について、あらためて検討を行った。細菌班では、細菌、真菌、寄生虫感染症を対象とし、一類から四類の全感染症、及び五類のうち感染症発生動向調査事業実施要綱でサーベイランスの対象とされている13感染症と本研究班が選定した2感染症について、病原体サーベイランスの意義や検査方法等を取りまとめて概説した。それぞれの病原体サーベイランスの意義についての詳細は、本稿の末尾に掲載した。

A. はじめに

日本における感染症サーベイランスは、病原体検出報告と患者発生報告から成り立っている。病原体検出に必要な検査は、患者発生の届出に要する検査と、より詳細な検査に大別される。前者は病原体診断に必要な検査であり、後者は血清型別、遺伝子型別、ゲノム解析、薬剤感受性試験等、病原体の監視において重要な検査である。この点に関して、細菌とウイルスの検体の流れには相違が見られる。ウイルス性疾患の検体はウイルスの分離同定を要することから、地方衛生研究所（以下、地研）に直接搬入される場合が多いが、細菌の検体は病院検査室・民間検査所で届出に必要な検査

が行われる場合が多く、より詳細な検査のためには、分離菌株をあらためて地研で収集する必要がある。また、細菌は、ウイルスと比べて、サイズが大きく、遺伝子数も多く、代謝系を有することから、形態、生化学的性状、毒素産生等に基づく検査手法が多彩である。近年、迅速性という観点からPCR法が多用される傾向にあるが、例えば薬剤耐性菌においては、耐性遺伝子の検出のみでは十分でなく、培養菌株について感受性試験を行い菌株の表現型(phenotype)を確認する必要がある。したがって、信頼性の高い病原体サーベイランスを実施するためには各種細菌の的確な取り扱いに習熟する必要があり、地研における技術の

継承と人材育成が非常に重要である。また、効果的な病原体サーベイランスのためには、医療機関、保健所、地研、国立感染症研究所（以下、感染研）等が、適切な役割分担を行うとともに、相互に十分な連携を図ることが必要である。

B. 類型別のサーベイランスの意義

感染症の類型別にサーベイランスの意義や検査方法等について概説する。個別の感染症について詳細を記載したものを本稿の後に添付する。

1. 一類、二類感染症

一類の**ペスト**については、日本では1926年以降患者発生がないが、世界的には1991年以降大幅に増加している。輸入感染症として国内で患者が発生した場合には、感染研が対応することが想定される。

二類感染症としては**結核**が重要である。日本は依然として結核の中蔓延国であり、「結核に関する特定感染症予防指針」に基づき、VNTR (Variable number of tandem repeat) 法等による分子疫学解析を行い、必要に応じて薬剤感受性検査を実施する。VNTR解析は結核菌の伝搬経路、病原性、拡散性を究明する上で有用であり、現状では約8割の自治体を実施している。**ジフテリア**はワクチンの普及により近年ほとんど発生していないが、臨床診断技能や菌の分離技術の維持に関して感染研が中心となって対応する。

2. 三類感染症

三類感染症では**腸管出血性大腸菌感染症**の患者発生数が最も多い。患者及び無症状保菌者からの分離菌株を、原則として感染研に送付し、PFGE (Pulsed-field gel electrophoresis)やMLVA (Multiple-locus variable number tandem repeat analysis)法による分子疫学解析を行っている。全国の分離菌株について、MLVA法等のデータを迅速に解析し相互に比較することにより、広域の患者発生に早期に対応できる体制が構築されつつある。

細菌性赤痢、腸チフス、パラチフスについては、海外渡航関連の感染が多いが、近年国内発生例もあり、原因追求のため分離菌株のデータ蓄積（血清型別、薬剤感受性等）が必要である。**コレラ**に関しては、抗原性等が変化するため、既存の検査試薬では検出不能な変異株による大流行に備えるため、分離菌株の血清型と毒素型の同定検査を準備する。

3. 四類感染症

四類感染症においては、国内発生のあるものについては可能な限り全数について自治体において検査することが望ましい。

エキノコックス症は寄生虫疾患で、単包条虫と多包条虫の2種が主たる原因である。前者は国内には存在せず、全てが輸入感染事例である。一方、多包条虫による感染は、近年北海道全域に拡大し本州への伝播が懸念され、両者の区別は感染原因を知る上で重要である。**マラリア**は原虫による疾患で、世界的に患者数が多く重要な感染症である。日本国内での報告は1991年以降は輸入例に限られ、最近では年間50～70例で推移している。熱帯熱マラリアは病状の進行が速く重症化しやすいため、迅速な診断・治療が求められる。血液塗抹標本の原虫種同定と遺伝子検査(PCR)が、実施可能な医療機関、地研あるいは感染研等で行われる。

Q熱は年間発症が数例の希少感染症で、検査にはBSL3施設が必要で分離が難しいが、実態が明らかでないため、実施可能な地研あるいは感染研で対応を行う。**炭疽**は1994年以降患者の国内発生はないが、バイオテロの可能性を含め将来的な発生への備えとして、地研で最小限必要な培地や遺伝子検査(PCR)の準備をする必要がある。**ボツリヌス症**は一般の医療機関で検査ができないため、実施可能な地研あるいは感染研で菌と毒素型の同定を行う。従来の検査法では検出されない新しい型も報告されていることから、注意が必要である。**野兔病**は海外での発生は依然多く、バイオテロの危惧もあるため監視の必要があり、感染研

と実施可能な地研で菌同定と遺伝子検査(PCR)、血清学的検査(抗体検出)に対応する。**レプトスピラ症**は、1970年代前半までは年間50名以上の死亡例が報告されていたが、近年患者数は減少した。しかしながら、最近でも散発的な発生が報告され、世界的には流行があることから輸入感染例も報告されている。感染研と実施可能な地研で菌同定、PCR検査、抗体の検出に対応する。

レジオネラ症は四類感染症中で最も報告数が多く、年間約1000例の患者発生があり、ほとんどが肺炎型でその1割が多臓器不全となる重症例が多い疾患である。90%が尿中抗原陽性結果により診断されており、菌の分離同定が行われず臨床分離株の情報が著しく欠落している、比較的新しい感染症で知見が十分に蓄積しておらず、今後分離株を用いた病原体サーベイランスが行われる必要がある。

リケッチア・クラミジアは、増殖が生細胞依存点である点でウイルスに似た特徴を有する。このため、地研や感染研のウイルス担当部署が扱うことも多いが、ここでは微生物学的分類に従う。リケッチア感染症である**つつが虫病**と**日本紅斑熱**は、四類感染所の中でレジオネラ症に次いで報告数が多く、一般の医療機関で検査診断が困難で病原体の分離も難しいことから、地研においてPCR検査及び血清学的方法により対応する。クラミジア感染症である**オウム病**は年間10例前後発生し、病原体分離が難しく耐性菌の報告もないことから、サーベイランスの意義は高くない。しかし、発生した場合には集団例に拡大するリスクが高いため、検査は実施できなければならない。

その他の四類感染症、**回帰熱**、**鼻疽**、**類鼻疽**、**ブルセラ症**、**発疹チフス**、**ライム病**、**コクシジオイデス症**、**ロッキー山紅斑熱**については、国内発生がないか極めて希であることから、国(感染研)で対応することが想定される。

4. 五類感染症

五類感染症は全てが病原体サーベイランスの

対象ではなく、最新の感染症発生動向調査事業実施要綱(平成27年度1月21日付け)で対象とされているもの13疾患、及び本研究班で加えた2疾患(侵襲性肺炎球菌感染症と侵襲性インフルエンザ菌感染症)について概説する。

(全数報告)**アメーバ赤痢**は原虫による感染症で、性感染症として近年増加しており、国内では欧米と異なる浸淫性を示すことから監視の意義が高い。顕微鏡による原虫検出、ELISAによる抗原検出、PCR検査等を地研あるいは感染研で実施する。**播種性クリプトコッカス症**は真菌感染症で、重症化すると死亡率が高く一般の医療機関では同定できないため、感染研で菌種同定する。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、死亡率が高く、全例について分離菌株の血清型別、emm型別、薬剤感受性試験を地研で実施後、感染研に分離菌株を送付し、解析、保存が行われている。**侵襲性髄膜炎菌感染症**は、発症から急速に進行して死亡する場合があります、分離菌株の血清型別及び薬剤耐性試験を地研で実施する。**侵襲性肺炎球菌感染症**は、小児及び高齢者を中心に発症し、小児では肺炎を伴わない菌血症、成人では菌血症を伴う肺炎が多く、重篤な後遺症を残し致命的な場合もある。菌血症をきたすことから血液培養で菌が分離される。**侵襲性インフルエンザ菌感染症**は、髄膜炎例では後遺症を残すことが多く、敗血症例では急速に重症化して肺炎やショックを来すことがある。これらの侵襲性細菌感染症については、ワクチン効果との関連を調べるために、特に血清型の調査が重要である。現在、厚生労働省研究班及び感染症流行予測調査において、地研と感染研を中心に病原体サーベイランスが行われている。**破傷風**の原因菌は芽胞の形態で世界中の土壤に広く分布しているため、サーベイランスの意義は少ない。

薬剤耐性菌の問題は、近年ますます増大している。WHOは世界的な耐性菌の拡大を受けて、日本など加盟国に耐性菌の制御に関する行動計画の策定を求めている。日本の感染症法においても

昨年9月に2つの薬剤耐性菌感染症が五類感染症（全数報告）に新たに加わった。**バンコマイシン耐性腸球菌感染症**は、年間100例近い患者が発生し院内感染での死亡例がある。どのタイプの耐性遺伝子が多いかを継続的に把握し情報提供していく必要があり、地研あるいは感染研で対応する。**バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症**は、まだ国内発生はないが発生すれば社会的影響が大きく、地研あるいは感染研で薬剤耐性遺伝子を同定する。**薬剤耐性アシネトバクター感染症**は、現時点では多くないが院内感染で死亡する場合があります、地研あるいは感染研でST型や耐性遺伝子を同定する。**カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症**は、最後の切り札であるカルバペネム系抗菌薬に対する耐性菌による感染であり、临床上大きな問題となっている。耐性遺伝子は細菌種を超えて伝播するプラスミド上に存在し、耐性菌の同定、耐性遺伝子の分子疫学解析を地研あるいは感染研で実施する。

（定点報告）全数報告と比べ菌株の収集が難しい側面があるため、効率的な菌株の収集法を整備していく必要がある。細菌性の**感染性胃腸炎**の主要な原因菌は、サルモネラ属菌とカンピロバクター・ジェジュニ／コリである。サルモネラ属菌の顕著な薬剤耐性化を考慮して分離菌株の同定、血清型別、薬剤感受性試験を地研で実施する。カンピロバクター・ジェジュニは、現在、細菌性食中毒の中で最も多い原因菌であり、感染後ギランバレー症候群を引き起こすことがある。病原体の継続的監視による菌の同定、血清型別、遺伝子型別、薬剤感受性試験により、散発性感染例の状況を把握できる。

A群溶血性レンサ球菌咽頭炎については、迅速診断で把握できない血清型、薬剤感受性等について検査を行う。小児に多い咽頭炎由来株と幅広い年齢層に発症する劇症型由来株との間に明確な差異が認められておらず、それらの関係を把握す

るためにも血清型等の継続的な監視が重要である。**百日咳**の病原体サーベイランスは、ワクチン政策の決定に必要であり、中国等で耐性菌が増加していることから、国内での分離株の状況を把握することは治療法を決定する上で重要である。また、近年、成人の症例が増加していることから、その原因菌の実態を把握する必要がある。菌の分離同定、遺伝子検査(PCR/LAMP)、薬剤感受性試験を実施する。アウトブレイク事例では、必要に応じて PFGE 解析を地研あるいは感染研で実施する。**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。）**は、症候群としてモニターされているので、継続して評価することによって流行に変化が起きた時にその原因菌を同定する等、適時な調査を可能にする。

C. おわりに

病原体サーベイランスは、流行している病原体の特性を的確に把握し、感染対策行動に結びつく科学的根拠を提供するものである。科学技術に基づく検査方法や解析手法等の進歩により、病原体サーベイランスの質的向上が期待される。

謝辞

本稿及びサーベイランスの意義（細菌・真菌・寄生虫）の作成にあたり、以下の多くの先生方にご協力をいただきました。ここに深謝申し上げます。

（敬称略、順不同）大石和徳、砂川富正、神谷 元、有馬雄三（国立感染症研究所・感染症疫学センター）、宮崎善継（同・真菌部）、野崎智義（同・寄生動物部）、森川 茂、今岡浩一、奥谷晶子、堀田明豊（同・獣医科学部）、安藤秀二（同・ウイルス第1部）、狩野繁之（国立国際医療研究センター研究所）、中野道晴、八木欣平（北海道立衛生研究所）、岩本朋忠（神戸市環境保健研究所）、岸本寿男（岡山県環境保健センター）、鳥居本美（愛媛大学医学部）

結核症 病原体サーベイランスの意義

1. 意義

- 1) 結核は、感染から発病までの潜伏期間が長いため、病原体サーベイランスの結果が、接触者検診などの結核対策に直結する感染症である。すなわち結核菌の遺伝子タイピングにより、感染源・感染経路が特定されれば、潜在性結核感染症 (LTBI) の発見・治療に向けた行動が促され、新たな発病者の発生を未然に食い止めることができる。つまり、サーベイランスの充実は、このような、LTBI 治療の恩恵を受ける接触者の増加につながり、その結果、感染連鎖の環が断ち切られる。
- 2) 結核菌は治療期間が長いため、耐性菌出現の危険性が高い。昨年、約 40 年ぶりに新たな抗結核薬が導入され、今後、多剤耐性結核菌の治療環境は大きく変化する。したがって、病原体サーベイランスによる薬剤耐性の推移や新たな耐性結核の流行（あるいは、海外からの流入）の把握は、結核対策の適正性を評価する上で、必要不可欠である。
- 3) 結核罹患率の低下とともに、結核の発生状況は複雑化・偏在化している。病原体サーベイランスの一環として実施する遺伝子タイピングにより、重点的に対策をとるべき地域や集団などの特定が可能になり、より効果的・効率的な結核予防計画の策定に資することができる。

2. 検体

わが国では、結核菌の分離は病院検査室あるいは検査センターで主に行われている。したがって、サーベイランスに供する検体は、臨床分離株となる。

3. サーベイランスのための検査法

結核菌サーベイランスで行うべき検査は、1) 結核菌の鑑別、2) 薬剤感受性試験、3) 遺伝子タイピングである。結核菌の鑑別と薬剤感受性試験は、通常、患者管理のために、医療機関で実施される。これらの検査法については、結核菌検査指針 2007（文献 1）に記載された方法に従う。遺伝子タイピング法としては、反復配列数多型（variable number of tandem repeat, VNTR）法を用いる。この手法は、現在、地方衛生研究所を中心として実施体制の整備が進んでいる（文献 2）。また、全ゲノム解析についても、実施を検討する時期になっていると考える。

三種、四種の結核菌があるので、その同定法について早急に整備する必要がある。

4. 病原体の保存

菌株は適当な分散媒を用いて、凍結保存する。三種、四種についての感染症法における記帳義務に従い、記録を保管する。

【文献・ホームページ】

- 1) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会：結核菌検査指針2007，結核予防会，東京，2007
- 2) 地方衛生研究所全国協議会 保健情報疫学部会 マニュアル作成ワーキンググループ：結核菌VNTR ハンドブック（第1版），2012（→ 地方衛生研究所全国協議会のホームページ → <http://www.chieiken.gr.jp/>）

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 病原体サーベイランスの意義

(三類感染症について一括して記載)

背景 コレラ菌、赤痢菌、腸管出血性大腸菌、チフス菌、パラチフス菌による感染症。
患者数

	2010	2011	2012	2013. 52w	2014. 48w
コレラ	11	12	3	4	4
細菌性赤痢	235	300	214	142	141
腸管出血性大腸菌感染症	4134	3940	3768	4033	3973
腸チフス	32	21	36	66	52
パラチフス	21	23	24	49	15

重症度 死に至る疾患である。腸管出血性大腸菌感染症は、軽症から重症例まで多彩である。その他も入院加療が必要なものから、重症度が低いものまで存在する。死亡例は現在では稀である。

1. 意義

1) 病原体の流行状況把握

- 腸管出血性大腸菌感染症： 広域散発事例の検出、流通汚染食材の推定等のために分子型別試験は必須である。
- 細菌性赤痢、腸チフス、パラチフスに関しても、海外渡航関連が約半数から2/3を占めるが、国内感染例の把握による原因推定（ヒト-ヒト感染、食品）等の原因追求に必要である。特に海外渡航例分離株のデータ蓄積が、輸入食品を原因とする場合には重要な情報基盤となる。

2) 抗原性、病原性の変化の把握

- コレラに関しては、抗原性、毒素型において変化することが知られている。市販される検査キットでは検査不能な株による大流行への迅速な対応のためにも、分離数は少ないが病原体サーベイランスを実施しておく必要性が高い。
- 腸管出血性大腸菌感染症： 抗原性、毒素型、生化学的性状が多様であり、現在では稀な型の重大な集団事例が発生する危険性がある（欧州の EHEC 0104 集団事例のような）。そのために十分な事前準備が必要である。

3) 薬剤耐性の把握

- 細菌性赤痢、腸チフス、パラチフスにおいては抗生物質治療が必須であるとともに、薬剤耐性化が進んでいる。適切な薬剤選択のためにも菌株性状を把握しておく必要がある。

4) 学術的意義

- 病原性、表現系、薬剤感受性等の変化と、その新型株の拡散は社会的インパクト

が大きい。そのため、平時におけるサーベイランスの実施とそのデータの公表は重要である。さらに病原細菌における菌種内多様性解析の最も重要な対象の一つである。

2. 検体 臨床検体、分離株

3. サーベイランスのための検査法

	血清型 別	ファージ 型別	毒素型 別	分子型 別	薬剤感受 性試験
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	○	○	-	○	○

4. 病原体の保存法

保存の必要有り

【文献・ホームページ】

- 1) IASR Vol. 35 p. 117-118: 2014年5月号 腸管出血性大腸菌感染症 2014年4月現在
- 2) IDWR 2014年第38号<注目すべき感染症> 腸チフス-国外渡航歴のない感染者の増加 (2014年第34週以降)
- 3) IDWR 2013年第39号<注目すべき感染症> 腸チフス 2013年-国外渡航歴のない感染者の増加
- 4) IDWR 2013年第36号<注目すべき感染症> パラチフス 2013年-カンボジア渡航後の感染者増加
- 5) Shimada T, et al. Lancet 341: 1347.

エキノコックス症 病原体サーベイランスの意義

背景

エキノコックス属条虫の幼虫（包虫）に起因する疾患で、人体各臓器特に肝臓、肺臓、腎臓、脳などで包虫が発育し、諸症状を引き起す。ヒトには、成虫に感染しているキツネ、イヌなどの糞便内の虫卵を経口摂取することで感染する。原因寄生虫種により単包性エキノコックス症（単包条虫）と多包性エキノコックス症（多包条虫）がある。近年、多包性エキノコックス症は、北海道全域に拡大し、本州への伝播が懸念され、国民の健康に脅威となっている。そのために感染症法では、エキノコックス症を4類感染症全数把握疾患に指定し、全患者発生例の報告を義務付けている。（IDWR 2001年第48週引用、一部修正）2004年の感染症改正にともない、犬のエキノコックス症についても報告を義務付けている。

昭和12年の最初の患者から北海道でのこれまでの累積患者は650人を数え、近年でも年間20名前後の新規患者が報告される一方、本州での患者発生も報告されている。単包性エキノコックス症は主として海外での感染が疑われ、多包性エキノコックス症は主として北海道との関連性が疑われることが多いが、関連が明確でないケースもある。

1. 意義

- 1) 単包条虫と多包条虫の2種が主たる原因寄生虫で、単包条虫は国内での動物間での流行は確認されていない一方、多包条虫は北海道での動物間での流行が確認されている。両者の区別は感染の原因を知る上で重要である。また最近の研究により、遺伝子型も区別され、遺伝子情報が感染源を知る手がかりになる可能性はある。
- 2) 実施することによる公衆衛生上の効果：感染の原因を知る手がかりになり、感染の拡大を防ぐことが出来る。
- 3) そのために必要な検体数（全国）：すべての検体について検討することが望ましい。

2. 検体（病原体分離の難易度を含む）

【ヒト患者の場合】容易ではない：ヒトの病巣の組織の冷凍もしくはアルコール固定標本。ヒトの診断は血清診断で行われるケースが多く、病巣の摘出手術がなされたときのみ病原体の分離が可能である。

【犬の場合】比較的容易：犬から分離された成虫もしくは糞便中の虫卵の、冷凍もしくはアルコール固定標本。犬の診断は糞便中に排出された虫体若しくは虫卵で診断を行うため、診断に用いた試料から病原体調査が可能である。

3. サーベイランスのための検査法

北海道立衛生研究所では、ELISAおよびWB法によるヒトの血清診断を行っている。またヒト及び犬から分離した寄生虫体組織（虫卵を含む）からの遺伝子診断も行っている。

一部の地研および感染研では、遺伝子診断に必要な情報及びコントロールDNAの提供は可能である。

【文献・ホームページ】

- 1) 山下次郎：エキノコックス、北大図書刊行会、札幌(1978) p.246
- 2) 北海道立衛生研究所 <http://www.iph.pref.hokkaido.jp/>

マラリア 病原体サーベイランスの意義

背景 マラリアは、マラリア原虫属が原因の寄生性疾患で、ヒトに感染するマラリア原虫として、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリア原虫の4種類がある。近年、ヒトに感染するサルマラリアも報告されている。マラリアは100か国余り（アフリカ、アジア、中南米等）で流行しており、年間2億人以上の罹患者がある。日本では輸入感染症の国内発症として、年間50～70例の報告がある。

1. 意義

- 1) 国内発症例の約半数は、重症化しやすい熱帯熱マラリアが半数以上を占めており、的確な病原体診断が重要である。熱帯熱マラリアは症状の進行が速く、迅速かつ適切な治療が行われないと、極端に重症化する。
- 2) 遺伝子解析は原虫のオリジンを特定するのに役立つ。特に薬剤耐性原虫の遺伝子疫学研究は、国境を越えた耐性原虫の拡散等の把握するうえで重要である。

2. 検体

疑い患者の血液

3. サーベイランスのための検査法

血液塗抹標本（ギムザ染色）の顕微鏡観察

PCR法による原虫NDAの検出、塩基配列の決定

蛍光抗体法による血清抗体検出

4. 病原体の保存

保存の必要あり

【文献・ホームページ】

- 1) マラリアとは 国立感染症研究所 HP

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/519-malaria.html>

Q 熱 病原体サーベイランスの意義

1. 意義

- 1) Q 熱は、近年数例程度の発生が報告されているまれな 4 類感染症である。
- 2) 分離には、P3 レベルの施設が必要で、収集が困難でほとんど分離されていない状況。
- 3) 病原体の保有や移動が比較的困難な三種病原体である。
- 4) Q 熱に感受性を持つ抗菌薬について、耐性菌の報告はない。
- 5) 診断については、血清抗体価測定が主体で、病原体診断でも、特に分離株を得る必然性はなく DNA 検査でも代用は可能。

以上から、現時点で Q 熱コクシエラについては、サーベイランス実施自体が困難な現状も考慮して、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられる。

2. 検体

急性期の患者血液等から細胞培養を用いて分離同定した株

3. サーベイランスのための検査法

細胞培養を用いた分離同定

4. 病原体の保存

-80° での冷凍保存

【文献・ホームページ】

- 1) Q 熱 感染症の話 IDWR 2002 年第 09 週号 (2002 年 2 月 25 日～3 月 3 日) 掲載
http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k00-g15/k00_04/k00_04.html
- 2) 河本知秀, 小川基彦, 岸本寿男, その他: 海外の屠畜場および農場を視察後同時発症した Q 熱患者 3 症例. 日本感染症学雑誌 76 : 1030-1034, 2003.
- 3) リケッチア感染症診断マニュアル・病原体検査マニュアル: 国立感染症研究所, 地方衛生研究所全国協議会編, 2001
- 4) 岸本寿男, 安藤秀二, 小川基彦: Q 熱の現状と課題. ダニと新興再興感染症 SADI 組織編集委員会編 柳原保武監修 全国農村教育協会 205-217, 2007

炭疽 病原体サーベイランスの意義

1.意義

- 1) 日本国内ではヒトでは 1994 年以来、動物では 2000 年以来炭疽の発生は無いので、発生動向目的のサーベイランスではなく、万一発生した場合に、感染源および感染経路の推定のための積極的疫学調査(アクティブ・サーベイランス)の準備が必要であると思われる。
- 2) 炭疽菌は環境中(主に土壌)に放出されると芽胞を形成し、数十年間の生存が可能となるので発生の際には綿密な除染も同時に行い確実な除染を確認する必要がある。
- 3) 炭疽菌の遺伝子は菌株間の変異が極めて少ないことが特徴であり、抗原性や病原性の劇的な変化の可能性は極めて低い。ただし、生物テロの場合は薬剤耐性に関連する遺伝子に人為的な遺伝子操作が加えられている可能性があるため治療に用いるキノロン系(シプロフロキサシン)やテトラサイクリン系(ドキシサイクリン)などの薬剤耐性を早急に把握する必要がある。

2.検体

白い粉、炭疽疑い患者および患畜の血液、臓器など。

3.サーベイランスのための検査法

炭疽菌の培養は栄養寒天培地や羊血液寒天培地等で 37°Cの一晚培養で旺盛な発育が認められるので菌数が極端に少ない場合以外、分離は難易ではない。ただし、特定病原体であるため、培養された菌体は許可された検査機関以外での所持は認められない。分離された病原体そのものの輸送も煩雑な手続きが必要となるので炭疽菌が含まれる可能性がある検体からの分離培養に際しては国立感染症研究所獣医科学部への事前に問い合わせる作業を行うことを推奨する。

4.病原体の保存

分離培養された菌株はグリセロール添加液体培地内でスクリーキャップ付きチューブにて-80°Cのフリーザー内で長期保存が可能である。市販のマイクロバンクを用いても良い。

【文献・ホームページ】

- 1) 病原体検出マニュアル 炭疽 国立感染症研究所
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/labo-manual.html#class4>
- 2) WHO. 1998. Guidelines for the surveillance and control of anthrax in humans and animals.
<http://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax/en/>

野兔病 病原体サーベイランスの意義

1.意義

- 1) 4 類感染症で国内発生は近年極めて稀だが、北米や欧州では毎年多数報告されている。
- 2) 北米の株は感染性が高くバイオテロへの使用が危惧されている。
- 3) 野兔病菌は 2 種病原体で、取り扱いには P3 レベルの施設を要し、保有や移動は制限される。
- 4) 菌分離は比較的困難で、主に血清学的検査により診断される。

2.検体

抗生物質投与前の急性期患者の病変部（潰瘍部分や腫脹したリンパ節など）

感染源動物の病変部（死亡個体の場合は脾臓、肝臓、肺、血液など）

急性期および回復期の患者血清

3.サーベイランスのための検査法

システインおよび鉄含有の培地を用いた 2 日以上の好氣的培養による菌分離（同定作業はレファレンスセンター参加地研あるいは感染研に問い合わせを進めることを推奨する）。

病変部や分離菌からの野兔病菌特異的な遺伝子や抗原の検出。

急性期から回復期の血清の 4 倍以上の菌凝集力価の上昇を目安とする。

4.病原体の保存

-80°C 冷凍保存

【文献・ホームページ】

- 1) 野兔病 http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k06/k06_22/k06_22.html
- 2) 野兔病 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-34.html>
- 3) Detection of Francisella tularensis-specific antibodies in patients with tularemia by a novel competitive enzyme-linked immunosorbent assay. Sharma N, Hotta A, Yamamoto Y, Fujita O, Uda A, Morikawa S, Yamada A, Tanabayashi K. Clin Vaccine Immunol. 2013 Jan;20(1):9-16.
- 4) Development of a real-time PCR assay for detection and quantification of Francisella tularensis. Fujita O, Tatsumi M, Tanabayashi K, Yamada A. Jpn J Infect Dis. 2006 Feb;59(1):46-51.
- 5) Preparation of monoclonal antibodies for detection and identification of Francisella tularensis. Hotta A, Uda A, Fujita O, Tanabayashi K, Yamada A. Clin Vaccine Immunol. 2007 Jan;14(1):81-4.

レプトスピラ症 病原体サーベイランスの意義

背景 ワイル病、秋やみなどに代表されるレプトスピラ症 (leptospirosis) は、病原性レプトスピラ感染に起因する人獣共通の細菌 (スピロヘータ) 感染症である。病原性レプトスピラは保菌動物 (ドブネズミなど) の腎臓に保菌され、尿中に排出される。ヒトは、保菌動物の尿で汚染された水や土壌から経皮的あるいは経粘膜的に感染する。4類感染症である。

1. 意義

- 1) レプトスピラ症は、年間数十例程度の発生が報告されている4類感染症である。
- 2) かつては農作業従事者に多い感染症であったが、近年では、水辺のレジャー等を介した感染も目立つ。また、海外における水辺のレジャーを介した感染の報告もある。正しい診断によりそのリスクを把握する必要がある。
- 3) 病原性レプトスピラには230以上もの血清型が存在し、地域によってその流行血清型は異なる。

症例数が少ないこと、血清群特異的抗体価の測定系を維持するのに各種菌株の継代が必要であることを勘案すると病原体サーベイランスは困難である。行政検査等を通じた診断支援が重要である。

2. 検体

発熱期の全血、急性期・回復期のペア血清。一般の試験機関における分離は現実的に不可能

3. サーベイランスのための検査法

分離同定による種同定、血清群特異的な抗体の検出

4. 病原体の保存

-80°での冷凍保存等

【文献・ホームページ】

- 1) IDWR: 感染症の話 2003年第1-2週合併号 (2002年12月30日~2003年1月12日) 掲載
- 2) 感染症専門医テキスト 第I部解説編 編集 社団法人 日本感染症学会 南江堂

レジオネラ症 病原体サーベイランスの意義

背景 レジオネラ属菌による呼吸器感染症。

発生動向調査（4類）における報告患者数は、現在では1000例を超える疾患である。

1,174（2014. 50W）、1,111（2013） 902（2012） 819（2011）

そのなかには、比較的軽症であるポンティアック熱患者の占める割合は比較的少数であり（2013年 27例）、そのほとんどが肺炎型である。呼吸困難436例、意識障害を来す例が211例、多臓器不全が105例と重症例が多い疾患である。

1. 意義

1) 病原体の流行状況把握

入浴関連が疑われる事例は25%に過ぎない。残りの症例の原因を探るためには臨床分離株の解析が欠かせない。環境株の分子タイピングの結果が蓄積しつつある。冷却塔水、温泉、土壌分離株が由来毎にクラスターされているので、臨床分離株の由来の推定することが可能。

近年増加傾向にある症例数の原因を追求することが可能となる

2) 抗原性、病原性の変化の把握

尿中抗原検索が臨床の場で広く利用されるようになった。しかしながら、一部の種・血清群にのみ対応していることから、臨床分離株の解析から見逃されている可能性がある種・血清群を抽出し、診断薬の改善が必要か検討する

3) 薬剤耐性の把握

2. 検体

抗菌薬投与前に採取された喀痰、気管支肺胞洗浄液、気管内吸引物、胸水、肺組織などの呼吸器由来の検体が主として用いられるか、心嚢液、髄液、血液なども分離培養の検体となりうる。塗抹検鏡と培養検査を開始する。必要に応じて菌の遺伝子の検出も行う。

3. サーベイランスのための検査法

分離培養同定。分離困難な症例では、PCR法を用いた分子タイピング法が有効である。

4. 病原体の保存

-80°での冷凍保存等。

【文献・ホームページ】

1) 病原体検出マニュアル レジオネラ症

2) レジオネラ症 2008.1~2012.12 (IASR Vol. 34 p. 155-157: 2013年6月号)

3) Amemura-Maekawa J, Kura F, Helbig JH, Chang B, Kaneko A, Watanabe Y, Isobe J, Nukina M, Nakajima H, Kawano K, Tada Y, Watanabe H, and Working Group for *Legionella* in Japan: Characterization of *Legionella pneumophila* isolates from patients in Japan according to serogroups, monoclonal antibody subgroups and sequence types. J. Med. Microbiol., 59:653-659, 2010.

つつが虫病 病原体サーベイランスの意義

1. 意義

- 1) つつが虫病は、近年年間数百例の発生が報告されている4類感染症である。血清型別がある。
- 2) 分離には、BSL3 レベルの施設が必要で、収集が困難でほとんど分離されていない状況。
- 3) 病原体の保有や移動が比較的困難。
- 4) つつが虫リケッチアに感受性を持つ抗菌薬について、我が国での耐性菌の報告はない。(東南アジアでドキシサイクリン耐性株が報告あり。)
- 5) 診断については、IF 法、IP 法による血清学的診断が主として用いられており、併用してDNA 検査も行われている。

以上から、現時点でつつが虫病リケッチアについては、サーベイランス実施自体が困難な現状も考慮して、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられる。

2. 検体

急性期の患者血液、痂皮等、またはそれらから細胞培養を用いて分離同定した株

3. サーベイランスのための検査法

細胞培養を用いた分離同定

検体あるいは分離株の遺伝子検査 (PCR)

IF 法、IP 法による血清学的診断

4. 病原体の保存

-80° での冷凍保存

【文献・ホームページ】

- 1) ツツガムシ病 感染症の話 IDWR 2002 年第 13 週号 (2002 年 3 月 15 日～3 月 31 日)
掲載
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/encyclopedia/392-encyclopedia/436-tsutsugamushi.html>
- 2) IASR つつが虫病／日本紅斑熱 2005 年 12 月現在 Vol.27 p 27-28 : 2006 年 2 月
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/312/tpc312-j.html>

日本紅斑熱 病原体サーベイランスの意義

1. 意義

- 1) 日本紅斑熱は、近年 100-200 例の発生が報告されている 4 類感染症である。
- 2) 分離には、BSL3 レベルの施設が必要で、収集が困難でほとんど分離されていない状況。
- 3) 病原体の保有や移動が比較的困難な三種病原体。
- 4) 日本紅斑熱リケッチアに感受性を持つ抗菌薬について、耐性菌の報告はない。
- 5) 診断については、DNA 検査でも代用は可能。

以上から、現時点で日本紅斑熱リケッチアについては、サーベイランス実施自体が困難な現状も考慮して、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられる。

2. 検体

急性期の患者血液、痂皮等、またはそれらから細胞培養を用いて分離同定した株

3. サーベイランスのための検査法

細胞培養を用いた分離同定

検体あるいは分離株の遺伝子検査 (PCR)

IF 法、IP 法による血清学的診断

4. 病原体の保存

-80° での冷凍保存

【文献・ホームページ】

- 1) 日本紅斑熱 感染症の話 IDWR 2002 年第 25 週号 (2002 年 6 月 17 日～6 月 23 日) 掲載
http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g1/k02_25/k02_25.html
- 2) つつが虫病・日本紅斑熱 2006～2009 (Vol. 31 p. 120-122: 2010 年 5 月号)
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/363/tpc363-j.html>

オウム病 病原体サーベイランスの意義

1. 意義

- 1) オウム病は、年間数例から数十例の発生が報告される希少感染症であり、症例が少ない。
- 2) 患者や原因鳥からのクラミジアの分離には、P2 レベル(大量培養は P3)の施設が必要で、収集が困難。
- 3) 病原体の保有や移動が比較的困難。
- 4) オウム病クラミジアに感受性を持つ抗菌薬について、耐性菌の報告はない。
- 5) アウトブレイク等での感染源特定のためには分離同定は有用だが、DNA 検査でも代用はある程度可能。

以上から、現時点でオウム病クラミジアについては、サーベイランス実施自体が困難な現状も考慮して、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられる。

2. 検体

患者の咽頭スワブ、喀痰等、またはそれらからの分離株
原因鳥の糞便、排泄孔スワブ、またはそれらからの分離株

3. サーベイランスのための検査法

細胞培養による分離同定

4. 病原体の保存

-80° での冷凍保存

【文献・ホームページ】

- 1) オウム病 (Psittacosis) (4 類-全数) 感染症予防必携第 2 版 日本公衆衛生協会
- 1) 感染症発生動向調査(週報:IDWR) 感染症の話 オウム病, 2001 年第 45 号
- 2) 病原微生物検出情報 (IASR) 特集オウム病 1999~2002. Vol. 23, No. 10, 2002
- 3) 感染症発生動向調査(週報:IDWR) 速報. オウム病, 2005 年第 5 号
- 4) 感染症発生動向調査(週報:IDWR) 速報. オウム病, 2006 年第 16 号
- 5) 感染症発生動向調査(週報:IDWR) 速報. オウム病, 2007 年第 19 号
<http://idsc.nih.go.jp/disease/psittacosis/idwr200719.html>
- 6) 岸本寿男ほか: オウム病 感染症の診断・治療ガイドライン 2004. p114-115, 日本医師会編 医学書院
- 7) オウム病検査マニュアル クラミジア感染症検査マニュアル p. 6-21, 地方衛生研究所・国立感染症研究所編
- 8) 小鳥のオウム病の検査方法等ガイドライン. 厚生労働省 HP

回帰熱 病原体サーベイランスの意義

背景 回帰性発熱疾患。肝脾腫、髄膜炎を伴うことがある。正しく診断し、適切な治療が必須。

1. 意義

- 1) 回帰熱は、近年年間数例程度の発生が報告されているまれな4類感染症である。
- 2) 病原体としては *Borrelia recurrentis*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia miyamotoi* など
- 3) 国内でも回帰熱の原因となるボレリア (*Borrelia miyamotoi*) を保有するダニが存在し、患者も存在することが近年明らかにされた

以上から、現時点で回帰熱については、サーベイランス実施自体が困難な現状も考慮して、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられる。

2. 検体

発熱期の血液検体（全血、血清、血液培養ボトル等）から分離同定した株

3. サーベイランスのための検査法

分離同定による種同定。

4. 病原体の保存

-80° での冷凍保存

【文献・ホームページ】

- 1) 厚生労働省 ホームページ
- 2) マダニ媒介性の回帰熱に関する Q&A
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou18/kaikinetsu_qa.html

ブルセラ症 病原体サーベイランスの意義

1. 意義

- 1) 病原体：*Brucella melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. canis* (BSL3 病原体 三種特定病原体)
- 2) *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*：国内の家畜は清浄化。近年は輸入患者(流行地への渡航、流行地からの訪問)のみ。1999年4月1日～2014年12月31日までに8例の届出。
B. canis：国内のイヌの3～5%が感染。国内ブリーダーでイヌの集団感染事例もあり。国内感染例のみ。無症状病原体保有者の届出あり。1999年4月1日～2014年12月31日までに22例の届出。
- 3) 国内二次感染事例として、検査室感染、ヒト-ヒト感染の報告あり。患者が報告された医療機関における検査室感染のリスク把握が必要。
- 4) バイオテロ、アグリテロに用いられうる病原体。米国では「(HHS and USDA) overlap select agents and toxins」として規定。

以上のことから、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられ、また、特定病原体のため、ブルセラ症が疑われる患者から菌が分離された場合は、菌の同定前に感染症研獣医科学部に問い合わせることを推奨する。

2. 検体

血液、リンパ節生検材料、骨髄穿刺材料、膿瘍など組織、体液およびこれらから分離された臨床分離株。

3. サーベイランスのための検査法

細胞内寄生菌のため抗体が最も診断上重要なツール。抗体検査は民間の臨床検査機関で対応可能。

病原体分離は、通常培養と炭酸ガス培養で最低 21 日間。

分離株の同定には PCR が有効。

4. 病原体の保存

BSL3 実験室内で-80℃保存。

【文献・ホームページ】

- 1) ブルセラ症-ブルセラ症検査マニュアル 2012-. 国立感染症研究所・地方衛生研究所全国協議会編
(http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/brucellosis_2012.pdf)
- 2) 特集 ブルセラ症. in: 病原微生物検出情報 (IASR) , 2012;33.
(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/brucella-m/brucella-iasrtpc/2342-tpc389-j.html>)
- 3) Brucellosis in humans and animals. WHO. WHO/CDS/EPR/2006.7.
(http://www.who.int/csr/resources/publications/deliberate/WHO_CDS_EPR_2006_7/en/)

ライム病 病原体サーベイランスの意義

背景

回帰熱と、同様ボレリア属菌による感染症である。

マダニ刺咬後に見られる遊走性の皮膚紅斑、良性リンパ球腫、心筋炎、肝炎、関節炎、中枢性ないし末梢性の神経症状(髄膜炎、顔面神経麻痺、神経根炎、Garin-Bujadoux 症候群、Bannwarth 症候群、Hellerstrom 病等の神経症状)等がライム病の一症状であることが明らかになっている。欧米では、年間数万人ものライム病患者が発生し、その報告数も年々増加していることから、社会的にも重大な問題となっている。

欧米の現状と比較して、我が国ではライム病患者報告数が少ないことから、稀な感染症であると考えられている。

1.意義

- 1) ライム病は、近年年間 10 例程度の発生が報告されている比較的稀な 4 類感染症であり、適切な病原体診断が重要。
- 2) ライム病病原体であるボレリアは数種類が確認されている。北米では主にボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、欧州では *B. burgdorferi* に加えて、ボレリア・ガリニ (*B. garinii*)、ボレリア・アフゼリ (*B. afzelii*) が主な病原体となっているが、本邦では *B. garinii*、*B. afzelii* が主な病原体となっている。

以上から、現時点でライム病については、サーベイランス実施自体が困難な現状も考慮して、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられる。

2. 検体

紅斑部からの皮膚生検あるいは血清。

3. サーベイランスのための検査法

紅斑部からの皮膚生検検体から分離同定

血清診断

地研のレファレンスセンターおよび感染研で検査を実施

4. 病原体の保存

-80° での冷凍保存

【文献・ホームページ】

- 1) IDWR 感染症の話 ライム病