

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

国内の病原体サーベイランスに資する  
機能的なラボネットワークの強化に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮崎 義継

(国立感染症研究所)

令和元(2019)年5月

## 目 次

- I. 総括研究報告書（平成 30 年度）  
国内の病原体サーベイランスに資する機能的な  
ラボネットワークの強化に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 1  
研究代表者：宮崎義継（国立感染症研究所 真菌部）
  
- II. 分担研究報告書
  1. 病原体検出マニュアルの改訂と  
播種性クリプトコックス症等のマニュアル作成・・・・・・・・ 1 1  
研究代表者：宮崎義継（国立感染症研究所 真菌部）
  
  2. 地方衛生研究所検査室の機能・病原体マニュアル編集  
-感染症法に基づく病原体等検査に関わる信頼性確保部門担当者向け研修ガイド  
ラインの検討及び法改正前後の病原体サーベイランスの把握-・・・・ 1 3  
研究分担者：調 恒明（山口県環境保健センター）
  
  3. 大腸菌・レジオネラ・・・・・・・・・・・・・・・・ 3 2  
研究分担者：前川 純子（国立感染症研究所 細菌第一部）
  
  4. 溶血性レンサ球菌レファレンスセンターの活動・・・・・・・・ 3 6  
研究分担者：池辺忠義（国立感染症研究所 細菌第一部）
  
  5. 寄生虫症に関するサーベイランス強化に関する研究・・・・・・・・ 3 8  
研究分担者：永宗 喜三郎（国立感染症研究所 寄生動物部）
  
  6. アルボウイルス検査法の開発・改良と情報提供・・・・・・・・ 4 2  
研究分担者：林 昌宏（国立感染症研究所 ウイルス第一部）
  
  7. リケッチア・レファレンスセンターの2018年度活動・・・・・・・・ 4 8  
研究分担者：安藤 秀二（国立感染症研究所 ウイルス第一部）

8.	エンテロウイルスのレファレンスに関する研究	5 2
	研究分担者：吉田 弘（国立感染症研究所 ウイルス第二部）	
9.	麻疹検査診断ラボラトリーネットワークの維持、改善に関する研究	6 0
	研究分担者：森 嘉生（国立感染症研究所 ウイルス第三部）	
10.	百日咳：パラ百日咳菌の遺伝子型別法の開発	6 5
	研究分担者：蒲地 一成（国立感染症研究所 細菌第二部）	
11.	結核菌 VNTR 解析の外部精度評価	6 8
	研究分担者：御手洗 聡（公益財団法人結核予防会結核研究所 抗酸菌部）	
12.	動物由来感染症レファレンスセンター 平成30年度活動報告	7 6
	研究分担者：森川 茂（国立感染症研究所 獣医科学部）	
13.	HIV 関連感染症	8 0
	研究分担者：松岡 佐織（国立感染症研究所 エイズ研究センター）	
14.	アデノウイルスによる下痢症	8 3
	研究分担者：藤本 嗣人（国立感染症研究所 感染症疫学センター）	
15.	薬剤耐性菌病原体サーベイランスの活用と精度管理	8 7
	研究分担者：鈴木 里和（国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター）	
16.	カンピロバクター・レファレンス	9 1
	研究分担者：朝倉 宏（国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部）	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	9 7

総括研究報告書

国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究

研究代表者: 宮崎 義継 (国立感染症研究所真菌部)  
研究分担者: 調 恒明 (山口県環境保健センター)  
前川純子 (国立感染症研究所細菌第一部)  
池辺 忠義 (国立感染症研究所細菌第一部)  
永宗 喜三郎 (国立感染症研究所寄生動物部)  
林 昌宏 (国立感染症研究所ウイルス第一部)  
安藤 秀二 (国立感染症研究所ウイルス第一部)  
吉田 弘 (国立感染症研究所ウイルス第二部)  
森 嘉生 (国立感染症研究所ウイルス第三部)  
蒲地 一成 (国立感染症研究所細菌第二部)  
御手洗 聡 (結核予防会結核研究所抗酸菌部)  
森川 茂 (国立感染症研究所獣医科学部)  
松岡 佐織 (国立感染症研究所エイズ研究センター)  
藤本 嗣人 (国立感染症研究所感染症疫学センター)  
鈴木 里和 (国立感染症研究所薬剤耐性研究センター)  
朝倉 宏 (国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部)

研究要旨 国立感染症研究所と全国の地方衛生研究所は病原体検査に関して、各種の病原体情報を共同で発信しているが、両者は行政上、所属の違う組織であり連携する法的根拠が無いいため、共同作業の障壁になっている。危機的感染症発症の迅速な察知、正確な疫学情報の把握を目的として、検査方法の標準化、および疫学調査を通じて感染研と地衛研の連携体制を構築する研究を実施した。

A. 研究目的

薬剤耐性菌、新型インフルエンザ等の感染症アウトブレイク、ジカ熱・デング熱等の再興感染症など国民生活に脅威となる感染症は継続的に発生しており、令和元年ラグビーワールドカップ、令和2年開催予定の東京オリンピック・パラリンピック競技大会に際して、訪日外国人が増加し、感染症発生リスクの上昇が懸念される。また、平成28年度から自治体は病原体検査を実施する法的な義務を負っている。

これら行政が関与する感染症対策の初動スキームは、先ず病原体を特定、判明した病原体のサーベイランスによる感染拡大状況の把握である。しかし、現行では国と自

治体が統一的に上記スキームを可能とする公的システムが存在しないため、何らかの手段により必要な病原体検査を全国規模で実施可能とするラボネットワークを構築・維持することは国の感染症危機管理上、必須である。

本研究は、感染研と全国の地衛研が相互に補完協力して、国内の感染症に対処することを目的として、ウイルス・細菌・真菌・寄生虫などあらゆる病原体を想定し、行政の関与が必要な感染症に備える研究を実施する。研究の性格上、公衆衛生学的に重要性が高まった感染症や病原体を優先対象としていく。

具体的には、以下の共同作業を通じてラボ



ネットワーク機能を強化し、危機的感染症発生に際して、全国で病原体検査が実施可能な体制を構築・維持する。公衆衛生上問題となりうる病原体に関する診断・検査法の研究、診断・検査法共有を目的とした相互研修・情報収集やマニュアル作成、病原体診断用機器や試薬等の整備、診断・検査法の精度管理基盤の構築。

感染症の診断は病原診断により行われるため、正確な病原診断を実施できることが感染症サーベイランスの基本となる。本研究の成果は、全国の行政機関における病原体検査能力の向上と維持につながり、わが国における精度の高い感染症発生動向調査結果として反映される。感染症の発生動向は施策に直接反映される。

また、インフルエンザ等のパンデミックにおいて流行状況を把握する必要があるが、本研究成果の活用により、全国で統一された病原体検査が迅速かつ円滑に行われる。さらに、検査法の統一化により国と自治体との病原体情報共有が容易かつ正確となることで疫学の精度を高め、効果的なパンデミック対策に資する。

## B. 研究方法

研究は研究代表者(宮崎)、研究分担者14名の計15名によって行われた。研究においては各人の担当分野を研究代表者が総括する形で遂行された。研究は、各病原体レファレンスセンター活動、病原体・細菌毒素などの診断法・疫学解析法の確立を中心に行った。具体的には、以下の方法で研究を遂行した。

病原体マニュアルのアップデート: 感染研の病原体検出マニュアルのホームページに掲載されている各病原体検出マニュアルについて、2疾患のアップデートおよび3疾患の追加を行った。

地方衛生研究所検査室の機能・病原体マニュアル編集: 信頼性確保部門に対するアンケート調査を行い、改正感染症法施行後の業務状況と研修への要望を把握した。アンケート調査結果に基づき検査担当者及

び信頼性確保部門担当者とワークショップ形式で信頼性確保のために確認すべき項目の内容を検討した。以上に基づき、信頼性確保部門担当者向け研修ガイドラインを作成した。平成28、29年の病原体検査数について調査し比較を行った。

大腸菌: 血清型別・遺伝子型別を行った。

レジオネラ: SBT法による遺伝子型別を行った。

レンサ球菌: T型別を行った。

寄生虫: マラリアに関しては、感染症検査技術研修会に参加した検疫所職員を対象に、検査診断法に関する技術研修と情報提供に努めた。ヒトのエキノコックス症を疑う症例が11件あり、ウエスタンプロットによる免疫学的検査および遺伝子検査を行った。平成30年6月の食中毒事例に関連したシカ肉の検体からサルコシステイス遺伝子検査を行った。シカ肉内サルコシステイスの定量PCR解析法を構築した。

アルボウイルス: 日本脳炎ウイルス遺伝子型V型のゲノム検出法を確立した。これまでに確立した実験室診断法について、情報共有を行った。

リケッチア: 紅斑熱群リケッチア症とつつが虫病のDuplex Real time PCRをスクリーニング系とし、既報の遺伝子検出法、血清診断法等を組み合わせた体系的なリケッチア症の実験室診断法の構築を行った。レファレンスセンター担当者との情報交換の中で、診断系の問題、課題の抽出を試みた。

エンテロウイルス: DNA シークエンサーに係る技術管理研修を企画した。10施設の協力を得て、標準品を用いた解析データを収集し稼働状況を分析した。技術管理研修メソッドの実証的検討として、グループワークによる机上演習用課題を作成した。技術管理研修実施後、アンケートにより研修内容の評価を行った。

麻疹・風疹: 収集された麻疹・風疹ウイルスの遺伝子配列の他の自治体への提供方法について検討を行った。麻疹・風疹ウイルス遺伝子検査に用いる参照RNAを改良した。地衛研の麻疹および風疹ウイルス遺伝子検査実施状況を調査した。

百日咳:臨床分離株を用いて、昨年度に開発した MLVA 法を評価した。

結核:内部精度管理用検体の配布及び外部精度評価への参加希望を募り、参加施設への検体送付および検査成績の集計・分析を行った。

動物由来感染症:炭疽菌の遺伝子検査を行うための検体を参加希望地衛研に送付し、EQA を実施した。粉検体を想定した閉鎖系(グローブボックス)を用いた検査マニュアルを配布し、意見を聴取した。

HIV 関連感染症:病原体検出マニュアルを改訂し、HIV 診断技術維持・向上のための技術支援を行った。

アデノウイルス:世界における下痢症関連アデノウイルスについて、文献調査した。

薬剤耐性菌:CRE 病原体サーベイランスシステムについて、地衛研への入力確認を行った。サーベイランスデータの精度およびデータの可溶性を担保するために、登録内容について自治体に内容の確認と修正を依頼した。サーベイランスデータを集計し公開した。

カンピロバクター:分離株について薬剤感受性試験および Penner 法による血清型別を行った。PCR 型別法の成績を評価した。

真菌:播種性クリプトコックス症の病原体検出マニュアルをあらたに作成し、ホームページに掲載した。

## C. 研究結果

病原体マニュアルのアップデート:病原体担当から提出され、アップデートを行った病原体検出マニュアルは、後天性免疫不全症候群、インフルエンザ(鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザ等感染症を除く)であった。追加した病原体検出マニュアルは、A 型肝炎、E 型肝炎、播種性クリプトコックス症であった。

地方衛生研究所検査室の機能・病原体マニュアル編集:

1.九州中国四国ブロックの計 23 機関に対して、信頼性確保部門に関するアンケート調査を行った。信頼性確保部門管理者は、14 機関が地衛研、9 機関が本庁に設置されて

いた。内部監査は 17 機関がすでに実施していた。

2.信頼性確保部門が確認すべきチェックリストを検討し、検査結果の信頼性に影響を与える検査プロセス中の要因分析をまとめ、病原体等検査における検査プロセスの改善に向けた自主管理体制を検討した。以上より、信頼性確保部門担当者向け研修ガイドラインを作成した。

3.インフルエンザの検体数を法改正前後で比較したところ、14 都道府県で検体数が改正前の 2 倍以上に増加していたが、インフルエンザ以外の五類感染症の検体数が減少していた自治体は見られなかった。

大腸菌:平成 30 年に細菌第一部で受け付けたヒト由来の EHEC は全 3,338 株であった。コントロール株を配布し、問合せを受け付けた。O-/H-genotyping PCR 法を大腸菌サーベイランスに導入した。

レジオネラ:今年度 88 株が追加され平成 29 年 3 月末現在で、合計 614 株のレジオネラ属菌臨床分離株が収集できた。外部精度サーベイを実施した。地衛研におけるレジオネラ検査の実態を調査した。

レンサ球菌:平成 29 年に全国の衛生研究所に収集された咽頭炎患者分離株数は、843 株であり、劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)の報告が 148 症例あった。すべての株に対して T 型別を行った。

## 寄生虫

1.厚生労働省検疫所業務管理室が実施する感染症検査技術研修会には、全国 13 検疫所本所および 3 空港検疫所支所から、合計 17 名が参加した。マラリアの講義を行い、迅速診断キットに関する実習を実施した。マラリア種別の依頼検体は 7 例であり、そのうち 3 例の陽性検体は全て三日熱マラリア陽性例であった。また 2 件の診断に関する相談を受け入れ、4 箇所の地衛研に診断のための陽性参照を配布した。

2.エキノコックス症のヒト疑診例は、訪日外国人の血清 1 例が陽性であった。

3.サルコシスティスの 18S rDNA 配列解析より、タイプ A および B に関して定量 PCR 系を確立した。滋賀県内の 2 回の有症事例では、

タイプ A が全体量のほとんどを占めることが示された。市販野生シカ肉では、有症事例レベルに近い汚染が認められた。和歌山県の事例では、肉試料よりタイプ A および B の遺伝子増幅が見られた一方、肝臓試料では DNA の増幅は認められなかった。

アルボウイルス：遺伝子型 V 型日本脳炎ウイルスのゲノム検出法を確立した。TaqMan プライマー・プローブセット 3NCR を作製し、GI、GIII、GV いずれのウイルスゲノムも検出可能であった。ウエストナイルウイルスゲノムにも反応することがわかった。この交差反応性による誤審を回避する方法として、広範なウエストナイルウイルスゲノム検出用セット WNV com を用いた。各ウイルス遺伝子の陽性対照を調製し、希望に応じて各施設に分与した。

リケッチア：遺伝子検出系におけるスクリーニング系ならびに確定方法、既存の血清診断法のフローを示し、各所の地衛研において実施された。全国とそれぞれの地域の発生状況情報の共有、他のダニ媒介性感染症との類症鑑別の問題点等の情報交換を行った。また、臨床現場と直結する地衛研のリケッチア検査対応の情報更新の準備を行った。

エンテロウイルス：

1. 技術管理研修には九州支部内の 12 施設すべてが参加した。あらかじめ安定性を確認した同一ロット標準品を送付し各施設の測定結果を比較することで、多施設間の機器の稼働状況を客観的に把握することが可能であることを示した。

2. 塩基配列解析の質評価法について研修等による継続的なフォローアップの必要性が認められた。予防すべき主な要因として、消耗品の質、方法の選択が重点的に管理すべき事項として明らかになった。少人数のブレインストーミングは参加者間で多様な意見交換できるため、検査担当者間の人的ネットワーク維持に一定の効果が期待される回答を得た。

麻疹・風疹

1. 感染研に収集された麻疹ウイルス遺伝子配列情報について、1) 自治体内の使用に

限って使用する、2) 一般公開する場合には遺伝子配列情報を提供した地衛研の承諾を条件に、求めに応じてウイルス株の「遺伝子配列」「検体採取日」「検出自治体名」「系統樹」を提供することとした。

2. 麻疹・風疹の新規参照 RNA を作製でき、配布可能な状況を整えることができた。

3. 全国 76 の地衛研において、平成 30 年に麻疹の検査が行われた 6,251 症例のうち、麻疹検査が陽性であった症例数は 328 症例 (5.2%) であった。269 症例で遺伝子型解析が試みられ、228 症例で遺伝子型の決定ができた。同様に風疹の検査が行われた 6,110 症例のうち、風疹検査が陽性であった症例数は 1,859 症例 (30.4%) であった。1,616 症例で遺伝子型解析が試みられ、1,339 症例で遺伝子型の決定ができた。

百日咳：解析株 53 株において、標的 VNTR の多様度指数を計算した。MLVA 法で 25 種類の遺伝子型 (MT1~MT25) に分類され、多様度指数は 0.91 (95% 信頼区間 0.86~0.97) と計算された。家族内感染事例から分離された 2 株の日本株は同じ遺伝子型 (MT18) を示した。

結核

1. 全国の 82 施設を対象に、IQC 用検体の配布及び EQA 参加についての希望を調査した。59 施設より参加希望があり、期限までに 58 施設から分析結果が送付された。

2. 各施設の分析対象ローカセットを調査し、JATA 15、HV、Supply らのローサイがそれぞれ 47、43、30 であり、年々増加する傾向であった。

3. 各施設で 3 株の EQA 用検体を JATA 12 で分析した場合、全株 12 ローサイ完全正答したのは 55 施設 (93%) であった。各分析法におけるローカセットの正答率、各ローカセットの正答率を評価した。

4. 平成 29 年度と同様に、アガロースゲル電気泳動による分析を行っている施設が最も多かった (53%)。

動物由来感染症：37 地衛研で炭疽菌の *pag* 遺伝子、*cap* 遺伝子の遺伝子検出の EQA を行った。検出限界の濃度は施設間で

差がみられた。

HIV 関連感染症: 遺伝子検査法未導入の施設に関しては、施設の希望に応じて、コントロール検体、参照品の配布など個別に対応した。遺伝子検査導入済みの施設を含め、国際標準参照品を用いて HIV-RNA コピー数に関して精度管理調査を行った。平成 30 年度内に 14 施設の参加、および結果報告を受けている。

アデノウイルス: 下痢症アデノウイルスは、世界 18 ケ国から論文報告されていた。入院患者を対象とした論文は 8 ケ国からの 8 報であり、入院患者からの Ad 検出率は 2.5% ~ 16.3% の範囲で検出され中央値は 7.6% であった。9 論文において最も多かった型は Ad 41 型 (19 報)、Ad40 (6 報)、Ad40/41 (4 報) であった。地域差・型の循環がみられるが、F 種の 40 および 41 型が下痢症の主要なウイルスである。A 種の 31 型の検出もみられた。ノロウイルス、ロタウイルスについて 3 番目に検出が多かった。

#### 薬剤耐性菌

1. CRE 病原体サーベイランス報告状況: 平成 29 年の感染症発生動向調査報告数は平成 30 年 5 月 1 日現在で 1660 例であったのに対し、病原体検出情報システムには 865 名由来の 865 株が登録されており感染症発生動向調査患者報告数の 52% に該当した。

2. サーベイランスデータの精度管理: 平成 29 年はサーベイランス開始年でもあり、入力形式の誤りに対する修正依頼が最も多かったが、平成 30 年を通じて著減した。必須検査の未実施 (9 自治体 71 件) については、予算などの関係で検査項目を限定しているなど、特定の自治体に偏る傾向があった。

3. 病原体サーベイランス結果の活用: 平成 29 年の 865 株の検査結果について集計解析を行った。菌種は *Klebsiella aerogenes* が最も多かった (32%)。海外型カルバペネマーゼ遺伝子は 13 株より検出されうち 3 自治体 8 株は分離元患者に海外渡航歴のない国内例と考えられた。また、患者・病原体 CRE サーベイランスの活用として毎週感染研の感染症疫学センターと薬剤耐性菌研究センターとの間で平成 30 年度中に計 22 回のテレ

カンファレンスを実施した。

#### カンピロバクター

1. 平成 30 年度に検出された *C. jejuni* 計 122 株を対象に薬剤感受性試験を実施した結果、シプロフロキサシン耐性は 69 株 (56.6%)、テトラサイクリン耐性は 37 株 (30.3%) と高い頻度で認められた。エリスロマイシン耐性は 5 株 (4.1%) であった。なお、*C. coli* 株については 10 株のみが確保され、エリスロマイシン耐性が 4 株、テトラサイクリン耐性・シプロフロキサシン耐性がそれぞれ 5 株認められた。3 剤に対し感受性を示す株は 3 株認められた。

2. 平成 30 年度に収集され、Penner 血清型が同定された *C. jejuni* 計 142 株の群別の構成としては、D 群が 30 株 (21.1%) と最も多く、O 群が 22 株 (15.5%) と続いた。

3. Penner 血清型別が可能であった計 142 株を対象に同遺伝子型別法を実施し、結果の整合性を評価したところ、136 株が同一の型別結果を示し、一致率は 95.8% であった。

真菌: 臨床情報、検査方法、感染症法届出基準から構成される播種性クリプトコックス症の病原体検出マニュアルを作成した。PDF ファイルを感染研の病原体検出マニュアルホームページ上に公開した。

#### D. 考察

病原体マニュアルのアップデート: 継続的に病原体検出マニュアルを更新する必要があるが、今年度もアップデートを行った。定期的な更新により、マニュアルの信頼性が増し、全国の地衛研等での病原体検査精度向上への貢献が期待できる。

地方衛生研究所検査室の機能・病原体検出マニュアル編集:

1. 感染症法に基づく病原体等検査に係る信頼性確保部門を対象としたアンケート調査及びワークショップによる検討の結果、信頼性確保部門の設置場所、研修、ネットワーク構築等について考慮する必要がある。

2. 内部監査時には病原体等検査の特徴を把握することが実務上重要であるが、現実的に信頼性確保部門担当者を対象とした研修を実施することが適当である。病原体等検査における検査プロセスの改善は、不適合業

務・逸脱に対する適切な是正措置による PDCA サイクルの推進が理想的である。研修内容は、検査プロセスに存在する各種要因が検査結果の信頼性に与える影響を理解できるものにするのが重要である。

3. インフルエンザの検体数は、法改正により基準値に近づいた都道府県がほとんどであった。改正前の 2 倍以上に増加した自治体も見られたが、その他の五類感染症の検査数が大きく減少したところはなく、影響は少ないように思われる。

大腸菌: 更新した「EHEC 検査マニュアル」の内容についてトラブルシューティング等を受け付けると共に、コントロール株(DNA)の配布等をさらに継続的に実施する必要がある。抗血清を用いた型別法と O-/H-genotyping PCR 法との整合性解析から重症例由来の新規 O 群および血清型(O:H 型)について明らかにする必要がある。

レジオネラ: 平成 30 年には 2,000 症例を越え、死亡例も少なくないが、多くの場合感染源は不明である。分離菌の遺伝子型別の結果を地衛研から保健所、医療機関に還元することで、感染源の解明につながることを期待される。今回の調査では、半数以上の地衛研で、迅速検査が導入されていたが、その運用の仕方はさまざまで、より効果的な実施方法を考えていかなければならない。

レンサ球菌: T1 型の株は、平成 27 年から平成 28 年にかけて、咽頭炎患者分離株と劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株ともに増加していたが、平成 29 年に減少しており、パラレルに推移している傾向にある。また、TB3264 型も平成 24 年頃から急増し、平成 28 年から 29 年にかけて増加しており、パラレルに推移している。今後どの型が増加傾向にあるか傾向を注視する必要がある。

寄生虫: 各検疫所におけるマラリアの検査方法に関しては、今年より導入を試みた「迅速診断キットのデモと研修者参加型のクイズ形式トレーニング」は、大変好評であった。エキノコックス症を疑う検査依頼は 11 件あったが、そのうち 5 例が単包性エキノコックス症疑い例であった。従来は多包性エキノコックス症への対応で足りていたが、今後は検査

体制を再構築する必要がある。シカのサルコシスティスの毒性評価がなされていない現状ではあるが、和歌山における事例でもタイプ A と B のサルコシスティスが検出され、シカ肉においては健康被害の原因物質となる可能性が高いことを補強する結果となった。顕微鏡を用いても確認困難な汚染は、ジビエのサルコシスティスにおける衛生管理上の難題となるであろう。

アルボウイルス: 遺伝子型 GV の日本脳炎ウイルスについては、日本国内では未だ確認されていないが、今後国内に侵入する可能性に備え、GV ウイルス検出法の確立を目指した。新たなプライマー・プローブセット 3NCR は、GI、GIII に加え GV ゲノムも検出可能であった。さらに、ウエストナイルウイルスのゲノムとも交差反応することが判明したため、ウエストナイルウイルスゲノム用のセット WNV com も共用し、同定した。これまでに確立したアルボウイルスに対する遺伝子検査法の見直しを行い、情報提供した。また分与を希望した各地衛研に実験室検査用陽性対照を配布し、アルボウイルスに対する検査体制の整備を進めることができた。

リケッチア: 実験室診断系の体系を再構築し、紅斑熱群リケッチア症とつつが虫病の Duplex Real time PCR をスクリーニング系とし、既報の遺伝子検出法、血清診断法等が各所で実施された。急性期検体を検査材料としたリケッチア症の遺伝子検出系では、あくまでもスクリーニング系という意味で、簡便性のメリットが勝ると考える。近年、国内のリケッチア症は、その多様性が多岐にわたることが明らかになってきている。また輸入感染症として国内にないリケッチア症も増えている。それらをとりにぼしなく診断し、適切な治療につながるような情報を現場に提供するうえでもメリットがあると考えている。

エンテロウイルス: エンテロウイルス検査に限らず共通の基盤技術として、DNA シークエンサーを用いた病原体検査が普及しているが、客観的な指標に基づき塩基配列の質評価を行う必要がある。既存のインフラを活用し、検査の質を確保すべく、QMS の導入、施設間の情報共有を促進し、検査技術の均

てん化を図ることが適当と考えられる。質評価手法の検討、塩基配列解析時に起こりうるヒューマンエラー等予防に対して技術管理研修メソッドの検討、実施、評価を行い一定の効果を認めた。共通の基盤技術に関しては、地域支部単位で様々な機会を活用しつつ、ヒューマンエラー等予防に向けた技術管理研修等の取り組みを行うことが望まれる。

**麻疹・風疹:**麻疹ウイルスの遺伝子情報を自治体間で共有する方法を構築でき、より迅速に麻疹の疫学調査が可能になったと考えられる。今後は風疹にも拡大していきたい。麻疹風疹ウイルス遺伝子検査において今回作成した新規参照 RNA は利便性(麻疹)、クロスコンタミネーションの否定(風疹)、輸送性(風疹)の向上が図られた。今後地衛研からの求めに応じて配布を行っていききたい。地衛研における検査の実態を把握するため、76 施設を対象に調査を行った。平成 29 年の調査と比較して麻疹、風疹共に検査数が大幅に増加していることが明らかとなった。検査症例数の増大に対し、人的ならびに経済的に十分に対応できているか検討が必要かもしれない。

**百日咳:**新たに開発した MLVA 法を評価し、本法がパラ百日咳菌に対し高い解析能力を持つことを確認した。これまでパラ百日咳菌は遺伝的な多様性が低いことが報告されていたが、本研究により百日咳菌など他の病原細菌と同様に高い多様性を持つことが判明した。また、家族内感染事例から分離された 2 株の国内臨床分離株が同じ遺伝子型を示したことから、本法はアクトブレイクなどの分子疫学的調査に適用可能であると考えられた。今後、アウトブレイク調査のみならず、本法は世界の流行株解析や系統進化の解析において有用な解析手段となることが期待できる。

**結核:**各施設における IQC の実施を支援するとともに、平成 26~29 年度に引き続いて 5 回目となる EQA を実施した。最も主要な分子量測定法は従来と同様にアガロースゲル電気泳動法 (n=31) であり、自動シーケンサーは 18 施設で使われていた。

自動シーケンサー導入希望施設に対して技術支援を行っていく必要がある。結核分子疫学調査では、VNTR 情報を継続的に蓄積し、自治体間で情報共有する必要がある。そのためには VNTR 分析の精度保証は必須であり、今後も分析精度の維持と向上を支援する活動が必要と考えられる。

**動物由来感染症:**各参加機関の間でみられた conventional PCR 検査系での検出限界の差は、使用したサーマルサイクラーの違い、低濃度 DNA での増幅に影響する要因、増幅産物の確認方法によるものと考えられる。今回、施設間で検出限界濃度の差が認められたものの、炭疽発症患者あるいは動物由来の検体中には非常に多くの炭疽菌(通常  $10^6$  CFU/ml 以上)が存在していることから考察すると、これらの検体からの検査においては、今回検証された検出限界の検査系で検出は可能であると考ええる。過去に生物テロで使われた芽胞粉末の場合も一定数以上の芽胞個数が含まれることが見込まれるため、PCR 検査系としてはどの機関も十分な検出限界を有していると考ええる。

**HIV 関連感染症:**本研究の実施により、地衛研における HIV 遺伝子診断実施の増加に結び付いたと考えられる。遺伝子検査は感染急性期受検者に対する正確な診断につながることから、日本国内の早期診断率の改善、および新規感染者数の抑制に結びつくことが期待される。

**アデノウイルス:**下痢症患者においてアデノウイルスの検出が多く、入院患者の 2.5%~16.3%から Ad が検出されていた。Ad 下痢症による死亡例も報告されている。今回の調査で日本を含むアジアにおいて 41 型の検出が多いことが明らかになった。下痢症の原因ウイルスとしてノロウイルスおよびロタウイルスが重視される傾向があるが、アデノウイルスは 3 分の 1 で 14 日以上続く下痢症が報告されるなど軽視出来ない。検査法として PCR が中心になりつつあるが、ELISA による検査法も未だ使用されている。

**薬剤耐性菌:**平成29年のCRE病原体サーベイランスの報告割合は通知発出前や直後

ではやや低めであったが、その後は6割から7割と上昇した。報告状況を評価するにあたり問題となったのは、集計のタイミングである。今後病原体サーベイランスにおいても報告期限を設けることなどを検討することが必要と考えられた。病原体サーベイランスのデータ精度として、開始当初はデータの質よりも、報告フォーマットの誤りといった形式的な問題が主であったが、修正依頼の継続やレファレンスセンターからの情報提供を通じてこれらについては大きく改善した。病原体サーベイランスの対策への直接的な活用として、毎週のデータ確認と患者報告データとの統合によるリスク評価を開始した。今後システムの改善や入力項目の周知が必要と思われる。

カンピロバクター：*C. jejuni* の薬剤感受性については、これまでの動向とほぼ同様にフルオロキノロン系薬剤であるシプロフロキサシンの耐性率が高いほか、近年ではテトラサイクリン耐性率が増加傾向にあることが確認された。ディスク拡散法の判定基準として阻止円直径が明示される EU-CAST 法を試行的に採用し、その評価と課題等についてレファレンスセンターに意見を求めた。EU-CAST 法の利点は判定基準が明確であることが複数のセンターから挙げられたが、-NAD の添加が労力・費用面から欠点として挙げられた。Penner 血清型別の代替法としての遺伝子検査法の有用性が示され、将来的には同法の選択肢の一つとして普及できる可能性が示唆された。

真菌：感染症法に規定されて間もない播種性クリプトコックス症の病原体検出マニュアルを作成・公開した。地衛研等への真菌症検査法の普及に貢献できると考えられる。

## E. 結論

病原体検出マニュアルのアップデート・追加を行った。「播種性クリプトコックス症」の病原体検出マニュアルおよび「A型肝炎」、「E型肝炎」を作成し、感染研ホームページ上に反映させた。ともに、引き続き改訂を続けて行く必要がある。

地方衛生研究所検査室の機能・病原体

マニュアル編集：改正感染症法の施行後、病原体等検査の精度管理体制は途上にあることから、担当者間で情報交換を行うための仕組みが必要である。特に、信頼性確保部門は、本庁又は地衛研に設置されているため、横断的なネットワークの構築が期待される。感染症法に基づく病原体等検査の目的、特徴を十分理解できるように信頼性確保部門の研修を企画すること及び PDCA サイクルにより効果を検証することが重要である。感染症法の改正に伴い新たに規定された遵守・確認事項に関しては、病原体等検査の特徴を十分踏まえた上で管理することが重要である。病原体等検査のプロセスで発生する不適合業務又は標準作業書からの逸脱に対する是正措置は、検査部門が行うことを踏まえ、検査プロセスの改善に向けた検査部門の自主的な取り組みが求められる。感染症法改正により、各都道府県のインフルエンザの検査数は基準数に近づき、全国の検査数の標準化が図られた。

大腸菌・レジオネラ：病原細菌の病原体サーベイランスのための機能的なラボネットワークの強化には、各施設において実施可能な手法の共有と、技術的継承が必要である。本研究の具体的実施項目を通じて各担当者間でのコミュニケーションが維持され、問題点、ニーズが明らかになることが期待できる。

レンサ球菌：咽頭炎由来株の T 型は、T12 型が多かった。一方、劇症型溶連菌感染症患者由来株の T 型は T1 型が最も多かった。咽頭炎由来株の T1 型と劇症型溶連菌感染症患者由来株の T1、TB3264 型は、近年パラレルに推移している傾向にあった。

寄生虫：マラリアの検査診断法に関する技術研修は、厚生労働省検疫所業務管理室が実施する感染症検査技術研修会などを利用して、定期的を実施することで、検疫所の職員に対し、検査診断法に関する技術研修と情報提供を実施する必要がある。エキノコックス症に関しては、地衛研および医療機関等から発生情報を積極的に収集する必要がある。このために、終宿主動物・イヌと歩哨動物・ブタの簡易な検査方法を開発・利用



する必要がある。シカ肉に寄生するサルコシスティスにはヒトの健康被害に関与する種類が存在し、その寄生レベルは食中毒を引き起こす可能性のあるレベルに達する場合がある。ジビエ利用におけるサルコシスティスに関する衛生管理の徹底が必要である。

アルボウイルス: これまでにアルボウイルスに対する遺伝子検査法の見直しを行い、情報提供を行った。また分与を希望した各地衛研に遺伝子検査用陽性対照を配布した。今後もアルボウイルス感染症レファレンスセンターを中心にアルボウイルス感染症の検査などについて情報共有を実施し、国内のアルボウイルスに対する検査体制の整備に努める。また、本研究において開発改良を進めてきた検査法の共有を各地衛研や保健所あるいは検疫所とさらに進めるため、病原体検出マニュアルの改訂および作成を進める予定である。

リケッチア: 近年、国内でも SFTS をはじめ複数のダニ媒介感染症が報告され、輸入症例でもデング熱をはじめとする様々な節足動物媒介感染症が報告される。リケッチア症はこれらの疾患との鑑別も重要であり、特定の疾患にとらわれず適切な診断が遅滞なく行われるようより網羅的な診断体制が現場で構築できるよう情報発信においても一層の検討が求められている。

エンテロウイルス: 感染症検査における検査プロセスの改善を目的とした技術管理手法の導入には、研修メソッド等の開発が課題である。塩基配列解析の質確保を目的とした評価指標の検討を行い、技術管理研修法の実証的検討を行った。DNA シークエンサーの validation に用いる評価指標は、多施設間における装置の稼働状況を把握するために有用であった。評価指標の知識をブラッシュアップするためグループワークによる技術管理研修は有用であった。

麻疹・風疹: 感染研に収集された麻疹風疹ウイルス遺伝子配列を条件付きで他の自治体に開示する方法を構築し、麻疹ウイルス遺伝子配列の開示について運用を始めた。麻疹ならびに風疹ウイルスの遺伝子検査法の新規参照RNAの検証を行い、配布準備を

整えた。アンケート調査で、地衛研76か所における平成30年の麻疹および風疹の検査実態について把握を行なった。

百日咳: パラ百日咳菌の MLVA 法を評価し、本法が病原体サーベイランスやアウトブレイク解析において有用な遺伝子型別法となることを確認した。

結核: 59施設を対象に VNTR 分析に関する EQA を実施した。3株の EQA 用検体を JATA 12 で分析した場合、全株 12 ローサイ完全正答したのは 54施設 (92%、54/59) であった。2カ所以上の誤回答があったのはこれまでで最も少ない1施設であり、ローカス毎の正答率は 98.9–100%であった。VNTR 情報の蓄積と他施設との情報共有を推進するためには精度保証が重要であり、分析精度の維持と向上を支援する継続的な活動が必要と考えられた。

動物由来感染症: 今回参加した各地衛研の conventional PCR 検査系で示された検出限界は、現在想定される炭疽菌検体の検出に有効な範囲であることが示された。

HIV 関連感染症: 平成 30 年度は、H28、29年度の調査結果を踏まえ、現状の HIV 検査診断体制に即し病原体検査マニュアルに改訂し、重点的に改訂した点について講義、技術支援を行った。

アデノウイルス: F種アデノウイルスによる下痢症が世界的に報告されている。F種は 40 および 41 型を含み、世界的にみると 40 型が主に検出される国もあるが、日本は 41 型がドミナントである。Ad による下痢症は 41 型で 14 日以上続くことが報告されるなど軽症とはいえ、そのサーベイランスが重要と考えられた。

薬剤耐性菌: 平成 29 年 3 月の通知発出と報告形式が整備を受け、実質的な CRE の病原体サーベイランスが実質的に開始された。患者報告数に対する病原体サーベイランス報告率も徐々に上昇した。今後は報告期限や試験結果の確認方法などを整備するとともに、サーベイランスデータの活用を推進するため、より有効な情報の還元方法の検討が必要と思われた。

カンピロバクター



C. *jejuni* はシプロフロキサシン、テトラサイクリンに対する耐性頻度が高く、これらの動向を引き続きモニタリングする必要がある。分離菌株の型別・分類法として、以前より国内で汎用される Penner 血清型別法を補完する手法として Penner-PCR 法の有用性を示すことができた。一方で分離株の型別・分類法については国際動向を踏まえた形で徐々に検討を進め、使用目的に応じた体制整備を進めることが情報共有の観点から重要と思われる。

#### F. 健康危険情報

リケッチア:レファレンスセンターを中心に、リケッチア症に関する情報発信を試みるも、死亡例が発生している。迅速な治療につながる情報発信の難しさが示されている。

結核:結核菌株の取扱については、感染症法の基準に適合した実験室内で実施した。

#### G. 研究発表

各分担研究報告書を参照。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

各分担研究報告書を参照。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書

病原体検出マニュアルの改訂と  
播種性クリプトコックス症等のマニュアル作成

研究分担者 宮崎義継 国立感染症研究所真菌部 部長  
研究協力者 梅山 隆 国立感染症研究所真菌部  
中村茂樹 国立感染症研究所真菌部  
福田恵子 国立感染症研究所真菌部

研究要旨 国立感染症研究所（感染研）で公開している、1類～5類感染症その他の病原体検出マニュアルは、全国の地方衛生研究所等の自治体検査機関（地衛研等）と感染研の間で相互に補完協力して作成されている。これらのマニュアルは病原体検査を行う上で多くの地衛研等に参考にされているものであるが、精度の高い病原体診断を行うためには最新の情報を継続的に取り入れる必要がある。本研究では感染研のホームページ上にて病原体検出マニュアルのアップデート（改訂版への差し替え）を行った。また、真菌症の「播種性クリプトコックス症」のマニュアルをあらたに作成し追加、未掲載であった「A型肝炎」、「E型肝炎」も追加掲載した。病原体検出マニュアルの不断の更新により、検査機関での病原体検査の精度の維持・向上への貢献が期待できる。

#### A．研究目的

病原体検出マニュアルは、多くの地方衛生研究所等の自治体検査機関（地衛研等）が病原体検査を行う上で参考にしているものであり、感染症対策に係る自治体の行政検査の際の大きな根拠となっている。感染症法に定められた感染症について、全国の地衛研等と国立感染症研究所（感染研）とが共同で作成しており、マニュアルの使用と評価を繰り返していく中で、新しい知見や科学の進歩にあわせて内容を改善していくことが常に求められている。

クリプトコックス症は健常者に発症し死亡に至る深在性真菌症としてわが国で最も頻度が高いとされている。その中でも致命的な「播種性クリプトコックス症」は、平成26年9月19日より感染症法の5類全数

把握疾患と規定された。真菌症で感染症法に規定されるのは、4類感染症のкокシジオイデス症に続いて2番目となる。

本研究では、この播種性クリプトコックス症の病原体検出マニュアルをあらたに作成し、追加するとともに、その他各種病原体検出マニュアルのアップデート（改訂版への差し替え）を随時行い、全国の地衛研等における病原体検査の維持・向上に貢献することを目的とする。

#### B．研究方法

感染研の病原体検出マニュアルのホームページ  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/reference.html>

に掲載されている各病原体検出マニュアル

ルについて、2 疾患のアップデートおよび 3 疾患の追加を行った。

播種性クリプトコックス症については、国立感染症研究所真菌部の真菌検査標準作業手順書を参考に、あらたに病原体検出マニュアルを作成し、ホームページに掲載した。

#### C．研究結果

平成 30 年度に、病原体担当から提出され、アップデートを行った病原体検出マニュアルは、後天性免疫不全症候群、インフルエンザ（鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザ等感染症を除く）であった。追加した病原体検出マニュアルは、A 型肝炎、E 型肝炎、後述の播種性クリプトコックス症であった。

臨床情報、検査方法、感染症法届出基準から構成される播種性クリプトコックス症の病原体検出マニュアルを作成した。PDF ファイルを感染研の病原体検出マニュアルホームページ上に公開した。

#### D．考察

継続的に病原体検出マニュアルを更新する必要がある、今年度もアップデートを行った。定期的な更新により、マニュアルの

信頼性が増し、全国の地衛研等での病原体検査精度向上への貢献が期待できる。

感染症法に規定されて間もない播種性クリプトコックス症の病原体検出マニュアルを作成・公開した。地衛研等への真菌症検査法の普及に貢献できると考えられる。

#### E．結論

病原体検出マニュアルのアップデート・追加を行った。「播種性クリプトコックス症」の病原体検出マニュアルおよび「A 型肝炎」、「E 型肝炎」を作成し、感染研ホームページ上に反映させた。ともに、引き続き改訂を続けて行く必要がある。

#### F．健康危険情報

該当なし

#### G．研究発表

該当なし

#### H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書

「地方衛生研究所検査室の機能・病原体マニュアル編集」  
-感染症法に基づく病原体等検査に関わる信頼性確保部門担当者向け研修ガイドラインの検討  
及び法改正前後の病原体サーベイランスの把握-

研究分担者	調 恒明	山口県環境保健センター
研究協力者	江原 勇登	埼玉県衛生研究所
	大友 麗	鳥取県衛生環境研究所
	貞升 健志	東京都健康安全研究センター
	四宮博人	愛媛県立衛生環境研究所
	高橋 雅輝	岩手県環境保健研究センター
	竹内 道子	長野県環境保全研究所
	筒井 理華	青森県環境保健センター
	豊嶋 千俊	愛媛県立衛生環境研究所
	濱崎 光宏	福岡県保健環境研究所
	杉岡 由美子	熊本市環境総合センター
	横井 一	千葉市環境保健研究所
	吉田 弘	国立感染症研究所ウイルス第二部

**研究要旨** 改正感染症法の施行時に規定された遵守・確認事項に関して、これらを裏付ける技術的な背景と課題を収集・分析し、信頼性確保部門が確認すべき事項に対するガイドラインを検討することによって、信頼性確保部門担当者向けの研修ツールを開発することを本研究の目的とする。

地方衛生研究所全国協議会九州及び中国四国支部の協力を得て、アンケートによる現状の把握とワークショップ形式による課題の検討を行った。その結果、改正感染症法の施行後、病原体等検査の精度管理体制は強化の途上にあること、信頼性確保部門が本庁あるいは地方衛生研究所に設置されているため、情報共有の体制を横断的に組織化することが望ましいことが示唆された。特に、担当者に対する研修は、感染症法に基づく病原体等検査の目的や特徴を他分野（食品や水道）の検査と比較しながら、理解できる内容であること及び研修実施後も PDCA（Plan・Do・Check・Action）サイクルにより効果を検証することが重要であると考えられた。

感染症法の改正に伴い新たに規定された遵守・確認事項に関しては、病原体等検査の特徴を十分踏まえた上で管理することが重要である。また、信頼性確保部門と検査部門が協議の上、各施設の実情に合わせて検査結果の信頼性に影響を与える主な要因を重点管理項目として設定することが有用である。更に、検査部門に対しては、不適合業務又は逸脱の予防を目的とした検査プロセスの改善活動（いわゆるヒヤリハット事例の収集等）への自主的な取り組みが求められる。

平成 28 年 4 月の感染症法の改正により、病原体サーベイランスについて大きな変更がなされた。インフルエンザについては、省令により流行期にインフルエンザ病原体定点から毎週 1 検体、非流行期には毎月 1 検体を収集し、検査を実施すること、インフルエンザ以外の RS ウイルス感染症、咽頭結膜熱、A 群溶血性連鎖球菌咽頭炎、感染性胃腸炎、水痘、手足口病、伝染性紅斑、突発性発しん、ヘルパンギ

一ナ、流行性耳下腺炎、急性出血性結膜炎、流行性角結膜炎、ロタウイルスによる感染性胃腸炎、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎の五類感染症については毎月4症例を目途に検査を実施することとなった。これらの変更により、インフルエンザの検査検体数が増加することが考えられたが、変更前の2012年の検体数と2016-17年の平均の検体数を比較することによりこの実態把握を行った。

## A. 研究目的

- 改正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（以下感染症法）（平成26年11月21日公布、平成28年4月1日施行）、同施行規則（平成29年9月29日公布）及び厚生労働省健康局結核感染症課長通知「検査施設における病原体等検査の業務管理要領の策定について」（平成27年11月17日付、健感発1117第2号）により、各地方公共団体・地方衛生研究所においては、各種標準作業書等の作成と精度管理体制の整備等を行い、感染症法に基づく病原体等検査に係る信頼性確保に向けた取り組みが求められることとなった。
- 食品又は水道分野におけるGLP（Good Laboratory Practice：試験検査業務の適正管理運営基準）に係る検査は、全国一律の検出基準に基づいて検査を行う必要がある。一方、感染症分野は社会要因（人口サイズや年齢構成等）及び疾患の発生状況等の地域固有の疫学要因に合わせて感染症対策を行う必要がある。
- 感染症対策の立案に必要な、病原体等分離株の収集や病原体等の遺伝子検査体制は、地方衛生研究所間で状況が異なるものの、検査結果の質に関しては、全国規模で均てん化を図る必要がある。
- 2018年2月に行われたIHR 合同外部評価（Joint External Evaluation：JEE）においても、全国の検査施設における病原体等の検査結果の質の確保が課題として指摘されたところである。
- 感染症法に基づく病原体等検査のプロセスに外部評価は含まれておらず、地方公共団体

内に設置された信頼性確保部門が実施する内部監査によって検査の質を担保することとなる。このため、検査プロセスで発生した不適合業務又は逸脱に対する是正措置は専ら検査部門が行い、一連の検査プロセスの妥当性を信頼性確保部門が点検し、検査結果の質を保証することが基本である。従って、検査部門は、検査結果の信頼性に影響を与える主な要因を管理するとともに、不適合業務又は逸脱の予防と改善に向けた情報収集と自主的な予防措置の仕組みを検討する必要がある。

- 「検査施設における病原体等検査の業務管理要領」（以下、業務管理要領と略）に規定された遵守・確認事項に関して、これらを裏付ける技術的な背景と課題を収集・分析し、信頼性確保部門が確認すべき事項に対するガイドラインを検討することによって、信頼性確保部門担当者向けの研修ツールを開発することが本研究の目的である。
- 感染症法改正による病原体サーベイランスの変更により、インフルエンザ検体数が増加し、他の病原体検査の実施に影響がでることが危惧された。そこで、インフルエンザ検査検体数の把握等を行い今後の病原体サーベイランスについて検討を行うための資料とする。

## B. 研究方法

1. 感染症法に基づく病原体等検査に係る信頼性確保部門を対象としたベースライン調査  
これまで、病原体等の検査担当者間のネットワークは、地方衛生研究所の関係者を中心に構築されてきた。しかし、感染症法の改正に伴い、信頼性確保部門と検査部門が連携して検査結

果の質を確保するために、新たなネットワークの構築について検討する必要がある。そこで、信頼性確保部門に対するアンケート調査を行い、改正感染症法施行後の業務状況と研修への要望を把握することとした。

信頼性確保部門は、各地方公共団体が本庁あるいは地方衛生研究所に設置することとなっているため、アンケート調査は、平成 30 年度地域保健総合推進事業で企画された地域レファレンスセンター連絡会議を活用した。地方衛生研究所全国協議会九州ブロック(12 機関)及び中国四国ブロック(11 機関)の協力を得て、平成 30 年 8 月から 9 月にかけて信頼性確保部門担当者を対象としたアンケート調査を行った。

## 2. 信頼性確保のために確認すべき要因(項目)の分析及びチェックリストの作成

アンケート調査結果に基づき研究協力者(検査担当者及び信頼性確保部門担当者)とワークショップ形式で信頼性確保のために確認すべき項目(チェックリスト)の内容を検討した。

### 1) 信頼性確保部門が確認すべき項目(チェックリスト)の検討

感染症法施行規則及び業務管理要領に記載された項目と上記アンケート調査の結果により、信頼性確保部門担当者が説明を要望する項目を踏まえ、施設、組織及び検査プロセスごとに確認すべき項目を抽出した。また、病原体等検査に特徴的な用語については、必要に応じて用語に注釈を記した資料を作成することとした。

### 2) 検査結果の信頼性に影響を与える検査プロセス中の要因分析

業務管理要領で規定された遵守・確認事項が、検査結果の信頼性に影響する根拠を示すために、まず検査を構成する要因を試薬等、消耗品、機械器具、方法等に大分類した。次いで、検査結果の信頼性に影響を与える主な原因、想定される問題点、及び日常的な対策についてワークショップ形式で検討し、取りまとめを行った。

ワークショップは、平成 30 年 11 月から平成 31 年 2 月までの期間に 5 回開催した。

### 3) 病原体等検査における検査プロセスの改善に向けた自主管理体制の検討

不適合業務又は逸脱を未然に防ぐために、検査プロセスで起こりうる問題の情報収集と予防措置の仕組みについて検討した。一連の検査プロセスを検体受付から結果報告までの各プロセスに分解し、軽微なミスの情報収集、あるいは起こりうるヒヤリハット事例として例示し、地方衛生研究所(4 機関)にて試行的な評価を行った。

### 3. 信頼性確保部門担当者向け研修ガイドラインの作成

信頼性確保部門担当者へのアンケート調査結果(要望事項)とワークショップによって検討した信頼性確保のための確認事項に基づき、研修の内容に含むべき項目を作成した。

4. 平成 26 年度に厚生労働科学研究「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」において 2010 年のサーベイランスについて実施した病原体検体数の調査と同じ調査を 2016, 17 年の検査数について調査を実施しその比較を行った。

### 5. 倫理面の配慮

本研究では個人情報には取り扱わない。

## C. 研究結果

### 1. 感染症法に基づく病原体等検査に係る信頼性確保部門を対象としたベースライン調査

九州及び中国四国ブロックの計 23 機関に対して、信頼性確保部門管理者の設置所在、信頼性確保部門による内部監査の実施状況、研修内容及びチェックリストの必要性等に関するアンケート調査を行った結果を以下に示す。

- 信頼性確保部門管理者については、23 機関のうち 14 機関が地方衛生研究所、9 機関が本庁に設置されていた。内部監査については 17 機関がすでに実施しており、残りは実施予定

等（又は未実施）であった。

- 信頼性の確保に関する各種文書の作成状況等（感染症法施行規則第7条の3第2項第8号イからル）について

イからルの各文書によって異なるが、23機関のうち15～19機関が作成済であった。

- 信頼性の確保に関するイからル文書のブロック内供覧の希望と文書の提供の可否について

イからルの各文書によって異なるが、23機関のうち14～16機関が供覧を希望していた。

- 信頼性確保標準作業書に記載する管理項目の決定方法について

検査部門と信頼性確保部門と協議して決定していたのは、23機関のうち16機関（70%）であり、検査部門だけで決定していたのは、6機関（26%）であった。

- 信頼性確保部門担当者への研修の必要性等について

23機関のうち21機関が必要と回答した。開催頻度は年1回が19機関、座学形式が18機関と最も希望が多い結果となった。なお、支部単位での開催希望が約半数の12機関であった。

- 内部監査時に活用するガイドライン（チェックリスト形式）について

23機関のうち13機関が必要と回答し、6機関がどちらともいえないと回答した。

- 研修カリキュラムに取り入れる項目について

病原体サーベイランスの概要説明が23機関のうち21機関、感染症分野（業務管理要領）と他分野の検査（食品衛生法及び水道管理等）との法的な違いの説明が17機関、内部監査の方法が21機関、外部精度調査（external quality assessment：EQA）の概要説明が19機関であり、いずれも過半数の機関が要望していることが明らかになった。

## 2. 信頼性確保のために確認すべき要因（項目）の分析及びチェックリストの作成

### 1) 信頼性確保部門が確認すべきチェックリストの検討

- 感染症法施行規則及び業務管理要領に記載された項目のうち、各種標準作業書等の作成と記録（規則第7条の3第2項第7号、第8条第5項第2号、第8条第5項第3号）及び品質マネジメントシステム（Quality Management System：QMS）関連の技術文書の作成と記録（規則第7条の3第2項第8号）の規定に基づき、内部監査時に確認する書類、検査プロセス及び精度管理で発生した不適合業務又は逸脱の是正措置に係る記録の確認等の事項を整理した。
- 感染症法施行規則及び業務管理要領に記載された項目を「検査施設に関する事項」、「検査部門の組織と運営体制に関する事項」、「信頼性確保部門の組織と運営体制に関する事項」、「信頼性確保の取り組みに関する事項」及び「検査の実施に関する事項」に大分類した後、関連する確認項目を細目として分類し、各項目について実施根拠、確認書類及び内部監査時の考え方・ポイントを整理した。
- また、病原体等検査に特化した用語については、必要に応じて用語に注釈を記載した用語集を作成した。

### 2) 検査結果の信頼性に影響を与える検査プロセス中の要因分析

- 業務管理要領で規定された遵守・確認事項が、検査結果の信頼性に影響する根拠として、検査を構成する要因を試薬等、消耗品、機械器具、方法等に大分類し、信頼性に影響を与える主な原因、想定される問題及び日常的な対策を分析し、用語詳解として取りまとめた。

### 3) 病原体等検査における検査プロセスの改善に向けた自主管理体制の検討

- 不適合業務又は逸脱を未然に防ぐために、検査のプロセスで起こりうる問題の情報収集と予防措置の仕組みについて検討した。あら

はじめ検査をプロセスごとに分類し、各プロセスでヒヤリハット事例が生じた場合や改善提案等が生じた場合に記入できるようなフォーム（様式）を作成し、地方衛生研究所（4機関）の検査部門の協力を得て試行的に情報収集を試みた。その結果、ミスではなく、不適合業務又は逸脱の予防を目的とした検査プロセスの改善に関する情報を収集し、検査担当者間で共有する仕組みが適切であると考えられた（図1）。

- すなわち、感染症法施行規則と業務管理要領で規定された不適合業務又は逸脱は、是正措置の方法を記載した要領（あるいはマニュアル）と記録フォーム（様式）により報告することを基本とする。加えて不適合業務又は逸脱の予防を目的とした検査プロセスの改善への自主的な取り組みとしてヒヤリハット事例等の情報収集を行い、検査部門内で共有し、内部監査時に信頼性確保部門が確認する形式が望ましいと考えられた。
- 今般作成したヒヤリハット事例等の情報収集のためのフォーム（様式）は、各協力機関で試行と検討を行い、改訂版を作成した。

### 3. 信頼性確保部門担当者向け研修ガイドラインの作成

信頼性確保部門担当者へのアンケート調査結果（要望事項）とワークショップによって検討した信頼性確保のための確認事項（信頼性確保部門担当者として病原体等の検査経験者を確保することが困難な状況を踏まえたもの）に基づき、以下の項目を研修の内容に反映させることが適当であると考えられた。

- ア 感染症法に基づく病原体等検査の位置付け
- イ 感染症法に基づく病原体等検査の質確保について
- ウ 信頼性確保部門の業務の法的位置付け
- エ バイオセーフティー
- オ 病原体等検査の特徴となる検査プロセス（フローと手法、必要な機械器具、試薬等）

と検査結果の信頼性に影響を与える主な要因

- カ 病原体等の遺伝子検査
- キ 内部監査で用いるチェックリスト
- ク 施設内における病原体等検査の改善事例紹介

- 信頼性確保部門担当者向けの講義資料作成、研修評価及び質疑応答（技術、法的根拠）への対応には、相応の実施体制が必要であると考えられた。
- 感染症法に基づく病原体等検査の信頼性確保に向けた取り組みが開始されて3年が経過するところであるが、国内における情報等の蓄積は少ない。従って、不適合業務又は逸脱の予防を目的とした検査プロセス改善への自主的な取り組みに関する好事例（best practice）の紹介等を通じて情報を共有することが必要であると考えられた。
- 以上の内容をガイドラインとして取りまとめた（資料1）。

### 4. 病原体検査数の増減

インフルエンザの検体数を法改正前後で比較したところ、14都道府県で検体数が改正前の2倍以上に増加していた。ところが、インフルエンザ病原体定点数と流行期毎週1検体、非流行期毎月1検体から計算した基準値（以下基準値と略）と実際の検査検体数を比較すると、5つの都道府県で基準値の半分以下の検体数であった。75%以下の都道府県は、半数以下の5都道府県を含めて12に上った。検体数が基準値の半数以下であった都道府県のうち、2つの都道府県では法改正前と比較して検体数が2倍以上となっており、改正前の検体数が少なく、改正後倍増しても半数に届かなかったと思われる。インフルエンザの検体数が増加した都道府県であっても、その他の五類感染症の検体数が減少していた自治体は見られなかった。



## D. 考察

### 1. 感染症法に基づく病原体等検査に係る信頼性確保部門を対象としたアンケート調査及びワークショップによる検討

地方衛生研究所全国協議会に加入する 83 機関のうち、九州及び中国四国ブロック支部の合計は 23 機関であり、全国の状況を把握している訳ではないが、ワークショップによる検討の結果、以下の点について考慮する必要があると考えられた。

- 信頼性確保部門が本庁あるいは地方衛生研究所に設置されていること。
- 信頼性確保部門の研修については、今回調査を行った地方公共団体・機関のすべてが希望している訳ではないこと。
- 研修の開催地は、約半数が支部単位を希望していること。
- 感染症法に基づく病原体サーベイランスの意義と目的について導入的な概要説明が必要であること。
- 感染症法に基づく病原体等検査の目的や特徴等を明らかにした上で、検査プロセスの概要と検査結果の信頼性に影響を与える主な要因を示し、病原体等検査に係る信頼性確保の在り方について説明する必要があること。
- 内部監査において活用するチェックリストは、参考資料として示し、各施設の実情に合わせた監査が実施できるように地方公共団体の裁量を尊重しつつ、検査結果の信頼性に影響を与える主な要因の概要が把握できるよう研修を企画する必要があること。
- 病原体等検査のネットワークは、主に地方衛生研究所の検査担当者間で構築されており、衛生微生物技術協議会や地域保健総合推進事業による各種会議等を通じた情報交換の場が存在していること。
- 一方、信頼性確保部門は、本庁あるいは地方衛生研究所に新たに設置されていることから、情報交換等を目的とした担当者間のネットワークは未構築であること。
- 今後、研修等を通じて本庁と地方衛生研究所

を含む信頼性確保部門担当者間のネットワーク構築や疑義照会に対応可能な窓口の設置等が望まれること。

### 2. 信頼性確保のために確認すべき要因の分析と検討

- 地方公共団体等が実施する検査のうち、食品と水道分野では、国内外で品質保証された標準試薬を基準とし、検体中に含まれる成分量の絶対値を求める定量的な検査が多い。一方、感染症分野では患者由来検体に含まれるウイルス、寄生虫及び細菌等の病原体等の有無、又は陽性の場合には病原体等の血清型や遺伝子型等の性状を報告する定性的な検査が主である。このため、感染症分野における検査機器、試薬、検査環境、手法及び研修内容等は、食品や水道分野と異なり、加えて検査の質の管理に用いる標準試薬や参照品、手法も異なる。
- 病原体等検査において、品質保証された病原体等の標準株の入手は一部を除いて困難である。この理由として、病原体等の生物活性を維持し、且つ遺伝学的な均一性を保持した状態で長期にわたる保管が困難なこと、バイオセーフティへの対応及び病原体等の安全管理に係る法規制が存在すること等があげられる。また病原体等の特徴として常に変異株が出現するため、現実的には各検査室において実施する病原体等の分離培養等によって確立した自家調製品（in house 参照株）を使用することが多い。
- 病原体等の遺伝子検査では、高感度に病原体等の遺伝子検出が可能な反面、検査結果の偽陽性、あるいは偽陰性を防止するための取り組みが求められる。
- 以上のように、内部監査時には病原体等検査の特徴を把握することが実務上重要である。しかし、病原体等の検査担当者以外の者が、感染症法に基づく各種検査の目的や特徴等を把握することは容易でないことから、信頼

性確保部門担当者を対象とした研修を実施することが適当である。今般、検査結果の信頼性に影響を与える主な要因の分析を行い、用語詳解（資料6）を作成した。今後、これらが信頼性確保部門を対象とした研修に活用されることが期待される。

- 感染症法に基づく信頼性確保の取り組みは、検査部門が主体となって実施する必要がある。信頼性確保部門は、不適合業務又は逸脱が発生した場合、是正措置の手順を記したマニュアルと記録により、適切に処理又は改善されたことを確認する必要がある。従って、ワークショップで作成した検査結果の信頼性に影響を与える主な要因を分析した用語詳解（資料6）は検査部門においても十分に活用されることが期待される。
- 検査技術は常に更新されることから、今般作成した用語集（資料5）及び用語詳解（資料6）は、逐次アップデートすることが望ましい。
- 病原体等検査における検査プロセスの改善は、不適合業務又は逸脱に対する適切な是正措置によるPDCAサイクルの推進が理想的である。しかし、必ずしもこれら報告が容易でない実情を踏まえ、不適合業務又は逸脱の予防を目的とした検査部門の自主的な予防措置への取り組み（ヒヤリハット情報収集、要因分析、予防的改善等）が必要であると考えられた。

### 3. 信頼性確保部門担当者向け研修ガイドラインの作成

- 信頼性確保部門担当者に病原体等の検査経験がないこと及び人事異動による担当者の変更を考慮すると、研修内容は、検査技術の詳しい説明等ではなく、検査プロセスに存在する各種要因が検査結果の信頼性に与える影響を理解できるものにするのが重要である。
- 感染症法に基づく病原体等検査に係る精度

管理が導入されて3年が経過したところであるが、信頼性確保部門担当者への研修もPDCAサイクルにより、効果を検証することが必要である。

- 企画運営面では、特に質疑応答（技術、法的根拠）に対応するため、実施体制の強化（窓口機関の設置等）が必要である。
- 国内において、感染症法に基づく病原体等検査の信頼性確保の取り組みに関する情報等の蓄積は少ない。従って、研修時に検査部門の自主的な改善の取組に関する好事例（best practice）の紹介を通じて情報共有を行うだけでなく、内部監査時にはこれらの取り組みが積極的に推奨されるようになることが必要である。

### 4. 病原体検査数の増減

インフルエンザの検体数は、法律改正により基準値に近づいた都道府県がほとんどであった。改正前の2倍以上に増加した自治体も多く見られたが、増加した自治体でその他の五類感染症の検査数が大きく減少したところはなく、その部分での影響は少ないように思われる。今後、感染症に規定されていない検体の検査数などについて解析を進める予定である。地方衛生研究所全国協議会には現在、都道府県、政令市、特別区、中核市が設置した施設が加盟しているが、病原体サーベイランスについては、特別区、中核市の施設では多くの場合、ノロウイルスなど検査対象病原体は限定的であり、その役割が都道府県・政令市の設置する施設とは異なることから、今後は区別を明確にしていく必要があると思われる。

## E. 結論

改正感染症法の施行後、病原体等検査の精度管理体制は途上にあることから、担当者間で情報交換を行うための仕組みが必要である。特に、信頼性確保部門は、本庁又は地方衛生研究所に設置されているため、横断的なネットワークの構築が期待される。

感染症法に基づく病原体等検査の目的、特徴を十分理解できるように信頼性確保部門の研修を

企画すること及び PDCA サイクルにより効果を検証することが重要である。また、研修に用いる資料は、新技術の導入に合わせて逐次のアップデートが必要である。

感染症法の改正に伴い新たに規定された遵守・確認事項に関しては、病原体等検査の特徴を十分踏まえた上で管理することが重要である。特に、信頼性確保部門と検査部門が協議し、各施設の実情に合わせて検査結果の信頼性に影響を与える主な要因を重点管理項目として設定することが有用である。

病原体等検査のプロセスで発生する不適合業務又は標準作業書からの逸脱に対する是正措置は、検査部門が行うことを踏まえ、検査プロセスの改善に向けた検査部門の自主的な取り組み（ヒヤリハット事例収集、要因分析、予防的改善等）が求められる。

感染症法改正により、各都道府県のインフルエンザの検査数は基準数に近づき、全国の検査数の標準化が図られた。インフルエンザの検査数が

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1 . 調 恒明 地方衛生研究所の連携事業による健康危機管理に必要な感染症・食中毒事例の検査精度の向上及び疫学情報解析機能の強化 公衆衛生情報、2018 , 47 ( 12 ) , 10-12

2 . Kimura H, Shirabe K, Takeda M, Kobayashi M, Tsukagoshi H, Okayama K, Ryo A, Nagasawa K, Okabe N, Minagawa H, Kozawa K. The Association Between Documentation of Koplik Spots and Laboratory Diagnosis of Measles and Other Rash Diseases in a National Measles Surveillance Program in Japan. *Front Microbiol.* 2019 Feb 18;10:269.

3 . Suzuki Y, Doan YH, Kimura H, Shinomiya H, Shirabe K, Katayama K. Predicting Directions of Changes in Genotype Proportions Between Norovirus Seasons in Japan. *Front Microbiol.* 2019 Feb 5;10:116.

4 . Hashimoto Y, Kurushima J, Nomura T, Tanimoto K, Tamai K, Yanagisawa H, Shirabe K, Ike Y, Tomita H. Dissemination and genetic analy-

sis of the stealthy vanB gene clusters of *Enterococcus faecium* clinical isolates in Japan. *BMC Microbiol.* 2018 Dec 13;18(1):213.

5 . Furuta T, Hasegawa S, Mizutani M, Iwai T, Ohbuchi N, Kawano S, Tashiro N, Uchida M, Hasegawa M, Motoyama M, Sekino T, Nakatsuka K, Ichihara K, Shirabe K, Ohga S. Burden of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Infections in Asthmatic Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018Nov;37(11):1107-1111

6 . Nagasawa K, Matsushima Y, Motoya T, Mizukoshi F, Ueki Y, Sakon N, Murakami K, Shimizu T, Okabe N, Nagata N, Shirabe K, Shinomiya H, Suzuki W, Kuroda M, Sekizuka T, Suzuki Y, Ryo A, Fujita K, Oishi K, Katayama K, Kimura H. Genetic Analysis of Human Norovirus Strains in Japan in 2016-2017. *Front Microbiol.* 2018 Jan 18;9:1.

7 . Furuta T, Hasegawa S, Mizutani M, Iwai T, Ohbuchi N, Kawano S, Tashiro N, Uchida M, Hasegawa M, Motoyama M, Sekino T, Nakatsuka K, Ichihara K, Shirabe K, Ohga S. Burden of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Infections in Asthmatic Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 May 4.

### 2 . 学会発表

1 ) 調 恒明、感染症危機管理における地方衛生研究所の役割と課題、地方衛生研究所研修フォーラム、第 77 回日本公衆衛生学会総会 平成 30 年 10 月 24 日 郡山市

2 ) 松岡由美子、吉田弘 熊本市環境総合センターにおける検査の質確保について 第 77 回日本公衆衛生学会総会 平成 30 年 10 月 24-26 日 郡山市

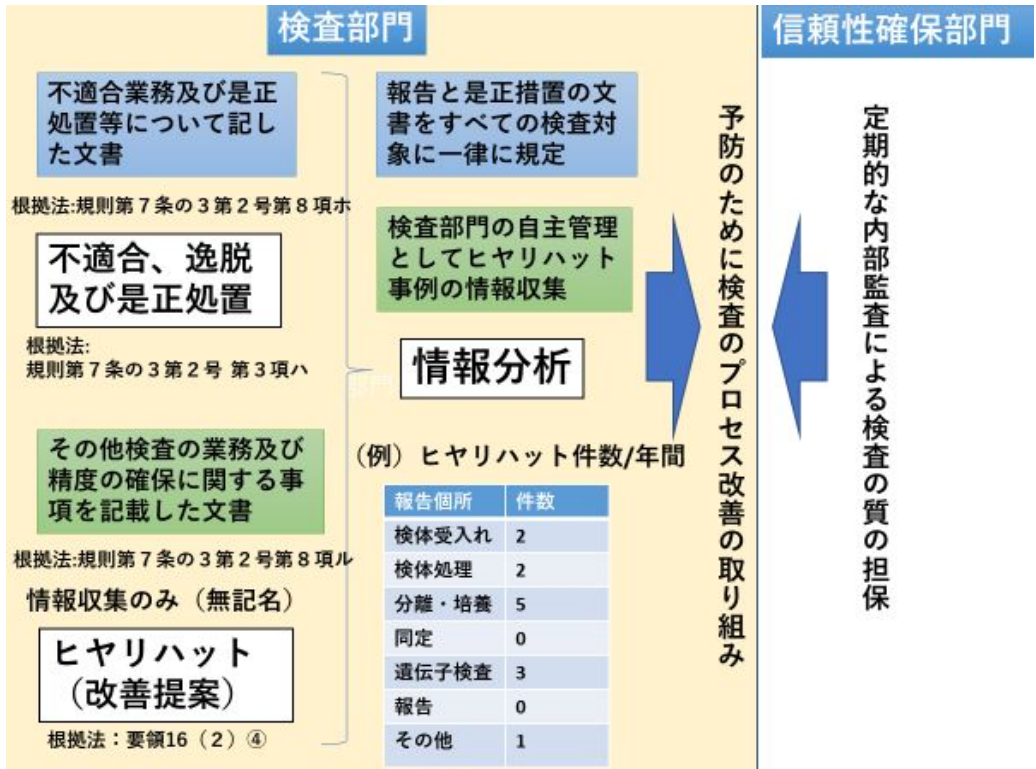
3 ) 松岡由美子、岩永貴代、杉谷和加奈、小畑裕子、西澤香織、近藤芳樹、芦塚由紀、濱崎光宏、丸山浩幸、橘実里、堤陽子、林徹、島崎裕子、松本一俊、八尋俊輔、酒井崇、深澤未来、松本文昭、松浦裕、濱田結花、御供田睦代、久場由真仁、大友麗、吉田弘 地方衛生研究所全国協議会九州ブロック内における遺伝子解析装置に関する技術管理研修について 第 32 回公衆衛生情報研究協議会研究会 平成 31 年 1 月 24-25 日 岡山市

4) 大友麗、吉田弘 地方衛生研究所全国協議会  
中国四国ブロック内における信頼性確保に関する取組について 第32回公衆衛生情報研究協議  
会研究会 平成31年1月24-25日 岡山市

#### **G . 知的所有権の出願・登録状況**

- 1 . 特許取得  
なし
- 2 . 実用新案登録  
なし
- 3 . その他  
なし

図1 病原体等検査における検査プロセスの改善に向けた情報収集の例



## 資料 1

# 信頼性確保部門担当者研修ガイドライン案

## 目 次

### 1 研修の枠組み

- (1) 作成の背景と目的
- (2) 信頼性確保部門担当者を対象とした研修項目の概要
  - ア 感染症法に基づく病原体等検査の位置付け
  - イ 感染症法に基づく病原体等検査の質確保について
  - ウ 信頼性確保部門の業務の法的位置付け
  - エ バイオセーフティー
  - オ 病原体等検査の特徴となる検査プロセス（フローと手法、必要な機械器具、試薬等）と検査結果の信頼性に影響を与える主な要因
  - カ 病原体等の遺伝子検査
  - キ 内部監査で用いるチェックリスト
  - ク 施設内における病原体等検査の改善事例紹介
- (3) 本研修ガイドラインの位置付け

### 2 研修対象者

### 3 研修体制

- (1) 研修計画の立案と実施主体
- (2) カリキュラムと資料作成
  - ア 講義で用いる資料について
  - イ 内部監査におけるチェックリストの活用と信頼性確保の取り組み事例紹介
  - ウ その他トピックス等
  - エ 質疑応答資料の準備
  - オ カリキュラムの例
- (3) 研修目標の設定と評価方法

### 4 研修担当者の確保

- (1) 信頼性確保部門担当者を対象とした講師の確保
- (2) 信頼性確保の取り組み事例紹介

### 1 研修の枠組み

- (1) 作成の背景と目的

- 改正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（以下感染症法）（平成 26 年 11 月 21 日公布、平成 28 年 4 月 1 日施行）同施行規則（平成 29 年 9 月 29 日公布）及び厚生労働省健康局結核感染症課長通知「検査施設における病原体等検査の業務管理要領の策定について」（平成 27 年 11 月 17 日付、健感発 1117 第 2 号）により、各地方公共団体・地方衛生研究所は、精度管理体制の整備や検査標準作業書等の作成等を行い、法に基づく病原体等検査に係る信頼性確保への取組が求められることとなった。
- 地方公共団体等が実施する検査のうち、食品や水道分野では、国内外で品質保証された標準試薬を基準とし、検体に含まれる成分量の絶対値を求める定量的な検査が多い。一方、感染症分野では患者由来検体に含まれるウイルス、寄生虫及び細菌等の病原体等の有無又は病原体等の血清型や遺伝子型等の性状を報告する定性的な検査が主である。このため、感染症分野における検査機器、試薬、検査環境、手法及び研修内容等は、食品や水道分野と異なり、加えて検査結果の妥当性を評価するための標準試薬、参照品及び手法等も大きく異なる。
- 病原体等検査において、品質保証された病原体等の標準品の入手は一部を除いて困難である。この理由として、病原体等の生物活性を維持し、且つ遺伝学的な均一性を保持した状態で長期にわたる保管が困難なこと、バイオセーフティーへの対応及び病原体等の安全管理に係る法規制が存在すること等があげられる。また、病原体等の特徴として常に変異株が出現するため、現実的には各検査室において実施する病原体等の分離培養等によって確立した自家調製品（in house 参照株）を使用することが多い。
- 病原体等の遺伝子検査は、高感度且つ迅速に結果を得られるという利点から、国内で広く普及している。遺伝子検査では、病原体等の遺伝子を PCR 法等により増幅し、最終的には血清型や遺伝子型等を決定する。検査の信頼性を担保するために、標準品として陽性コントロール（病原体等の遺伝子あるいは合成遺伝子）を用いる。病原体等の遺伝子は、病原体等そのものに比べて、比較的安定であるため、長期の保管が可能であり、さらには市販品の利用も可能であることが大きな特徴である。なお、病原体等の遺伝子を定量する場合は、基準となる標準品の品質管理（保管条件等）と標準品を用いた検査機器の動作保証が求められる。
- 遺伝子検査では、高感度に病原体等の遺伝子検出が可能な反面、検査結果の偽陽性あるいは偽陰性を防止するための取組みが求められる。
- 食品又は水道分野における「GLP」（Good Laboratory Practice：試験検査業務の適正管理運営基準）に係る検査は、全国一律の検出基準に基づいて実施する必要がある。一方、感染症分野では、社会要因（人口サイズや年齢構成等）及び疾患の発生状況等、地域固有の疫学要因に合わせて感染症対策を行う必要がある。病原体等の分離株の収集や病原体等の遺伝子検査体制は、地方衛生研究所間で状況が異なるものの、感染症対策の立案に必要不可欠であることから、検査結果の質に関しては、全国規模で均てん化を図る必要がある。
- 2018 年 2 月に行われた、JEE（Joint External Evaluation：IHR 合同外部評価）においても、全国の検査施設における病原体等検査の質の確保が課題として指摘されている。
- 新たに感染症法施行規則で規定された信頼性確保部門は、検査の質マネジメントシステム（Quality Management System：QMS）において鍵となる重要な役割が期待されているが、内部監査等の実施については、感染症法に基づく病原体サーベイランス等の知識が必要であることから、本ガイドラインにてその内容を示す。

## (2) 信頼性確保部門担当者を対象とした研修項目の概要

改正感染症法では、病原体等の検査に一定の信頼性が求められることとなったが、検査施設に精度管理を導入するに当たり、その方法に関しては、各地方公共団体又は地方衛生研究所等の実情に沿った QMS の導入が想定されている。

今般、検査の質を確保するために信頼性確保部門の設置が省令で定められたが、これまで感染症分野の検査においては、精度管理のノウハウの蓄積が十分でないこと、及び信頼性確保部門は第三者として客観的な立場で検査の質を担保するが、必ずしも病原体等検査の経験者ではない現状を考慮し、感染症法に基づく病原体等検査の意義、検査プロセス及び検査結果の信頼性に影響を与える主な要因について、その概要を把握できるように以下の内容を研修項目に含むことが適当である。

### ア 感染症法に基づく病原体等検査の位置付け

改正感染症法（平成 28 年 4 月施行）により、感染症に関する情報収集強化のために提出を受けた検体は、知事による検査が義務付けられた。研修項目では、病原体等検査の法的根拠、類型に基づいた感染症の分類の考え方及び実施される行政措置等について説明する必要がある。

#### ポイント

- 感染症発生動向調査事業の概要
- 感染症法に基づく患者の届出及び類型に基づく感染症分類の考え方
- 一類から五類を対象とした全数把握疾患及び五類定点把握疾患を対象とした病原体サーベイランスの目的
- 季節性インフルエンザ検査を対象とする指定提出機関の指定（法第 14 条の 2）と積極的疫学調査による検査（法第 15 条第 4 項）

### イ 感染症法に基づく病原体検査の質確保について

改正感染症法において、感染症発生動向調査等で収集された検体については、病原体等検査を実施し、且つ検査の質を確保しなければならないことが規定された。また、感染症法施行規則において、三類、四類及び五類感染症では、検査標準作業書及び検査の信頼性確保試験標準作業書を作成し、二類感染症及び新型インフルエンザ等感染症では、それに追加して試薬等管理標準作業書、機械器具保守管理標準作業書、培養細胞管理標準作業書及び検体取扱標準作業書の作成が義務付けられた。更に、関連する QMS 文書（感染症法施行規則第 7 条の 3 第 2 項第 8 号で規定された内部監査や不適合業務の処理手順を示した文書等）を作成し信頼性確保に努めることが義務付けられた。なお、精度管理の内容とレベルは、各施設の実情に合わせて設定することを説明する必要がある。特に「検査施設における病原体等検査の業務管理要領」（以下業務管理要領）に基づき精度管理の対象範囲を示すことが必要である。

#### ポイント

- 各地方公共団体及び地方衛生研究所の実情に合わせた検査体制と信頼性の確保
- 業務管理要領の適用範囲（調査研究による検査と探索的検査等は要領の対象外）
- 感染症発生動向調査事業における病原体等検査には、標準作業書のみならず、QMS 関連の技術文書を作成し、信頼性確保が求められていること。



- 検査のプロセスで発生する不適合業務、あるいは作業書からの逸脱について、是正措置を行うのは検査部門である。従って、信頼性確保部門は、監査時に検査部門が要領あるいはマニュアルにより適切に処理を行っているかを一連の記録文書により確認することが原則であること。
- 業務管理要領では、逸脱あるいは不適合業務の処理手順及び報告様式を各施設の実情に合わせ、検査部門と信頼性確保部門が協議の上、要領等として作成することを想定している。
  - 「改正感染症法の施行に関する質疑応答について」事務連絡平成 28 年 1 月 22 日（6）検査の信頼性確保について 項目 26
  - 【Q26】省令第 7 条の 3 第 2 項第 8 号に掲げられている文書について、ひな形を示す予定はあるか。
  - 【A26】各都道府県等の実情等に合わせて該当の文書を作成いただくことを想定しています。また、検査要領中の各事項に関する規定についても参考にして作成いただければと考えます。
- 調査目的又は病原体等の探索等を目的とした検査に関しては、標準作業書作成の対象外であることに留意すること。

#### ウ 信頼性確保部門の業務の法的位置付け

信頼性確保部門は、地方衛生研究所等の検査施設、あるいは本庁に設置されている。このため、各地方公共団体の実情に合わせて信頼性確保部門の業務を規定することが適当である。

#### ポイント

- 検査部門管理者及び検査区分責任者が信頼性確保部門管理者を兼務していないこと（感染症法施行規則第 7 条の 3 第 2 項第 6 号）
- 検査の業務及び精度の確保に関する文書を作成すること（感染症法施行規則第 7 条の 3 第 2 項第 4 号）。文書とは第 7 条の 3 第 2 項第 8 号イからルで示すものと同義（H28.3.16 省令改正で明示）。
  - イ 組織内の各部門の権限、責任及び相互関係等について記載した文書
  - ロ 文書の管理について記載した文書
  - ハ 記録の管理について記載した文書
  - ニ 教育訓練について記載した文書
  - ホ 不適合業務及び是正処置等について記載した文書
  - ヘ 内部監査の方法を記載した文書
  - ト 検査の精度管理の方法を記載した文書
  - チ 内部監査及び検査の精度管理の結果に基づき講じた是正措置について記載した文書
  - リ 検査結果書の発行の方法を記載した文書
  - ヌ 遺伝子検査における汚染防止について記載した文書
  - ル その他検査の業務及び精度の確保に関する事項を記載した文書
- 内部監査を定期的実施すること（感染症法施行規則第 7 条の 3 第 2 項第 4 号イ、要領 15 及び 16）
  - ・各施設の実情に基づき内部監査の方法を記載した文書（第 8 号ヘ）を作成し、内部監査を実施すること。

- ・信頼性確保試験（内部精度管理）及び外部精度管理調査により、不適合業務又は逸脱が生じた場合の処理手順を示した要領等をあらかじめ作成しておくこと（第8号ホ）。信頼性確保部門は、検査部門と協議の上、作成することが望ましい。
- ・検査部門が行った是正措置について、記録様式を作成しておくこと（第8号チ）。記録様式についても信頼性確保部門と検査部門が協議の上、作成することが望ましい。
- ・内部監査時は、記録を確認し、処理が適切か否かを内部点検すること。
- ・不適合業務の予防を目的とした改善活動（ヒヤリハット事例収集等）を検査部門が自主的に実施している場合、その記録を行うこと。
- ・内部監査は年一回以上が望ましい。

「改正感染症法の施行に関する質疑応答について」(6)20 内部監査

- 検査の精度管理状況を確認すること（感染症法施行規則第7条の3第2項第4号ロ、要領17(2)）
  - ・各施設の実情に合わせて精度管理について定めた要領等（第8号ト）を作成し、検査の信頼性確保試験標準作業書に基づき精度管理が実施されていることを内部監査により確認すること。
  - ・必要に応じて技能試験等の精度管理を実施すること。
- 内部監査及び検査の精度管理確認の結果を検査部門責任者へ報告すること（感染症法施行規則第7条の3第2項第4号ハ）
  - ・検査部門管理者への報告文書（内部監査及び検査の精度管理の結果に基づき講じた是正措置について確認内容を記載した文書）を作成すること。
  - ・検査部門管理者（あるいは信頼性部門管理者）は、信頼性確保部門と協議の上、是正措置に関する記録様式をあらかじめ定めておくこと。
- その他必要な業務（感染症法施行規則第7条の3第2項第4号ニ）

## エ バイオセーフティー

病原体等検査では、病原体等を含む検体を取り扱うことから、各施設が定めた病原体等安全管理規程に基づき検体及び病原体等を取り扱う必要がある。

### ポイント

- 病原体等検査では輸送、保管施設、保管方法、検査設備及び廃棄等の各プロセスにおいてバイオセーフティーを遵守する必要があること。

## オ 病原体等検査の特徴となる検査プロセス（フローと手法、必要な機械器具、試薬等）と検査結果の信頼性に影響を与える主な要因

病原体等検査では定性的な結果（病原体等の有無、種類、血清型、遺伝子型等）を報告する目的で実施していることを踏まえ、信頼性確保部門担当者が病原体等検査の概要を理解できるよう、研修資料及び教材等に反映させることが必要である。

また、感染症の分類の考え方と費用対効果を十分に考慮し、各検査施設の実情に合わせた検査結果の信頼性確保に取り組むことが重要である。

## ポイント

- 医療機関における検体採取、病原体等の分離同定、遺伝子検査及び結果報告までの概要を検査フロー等で説明すること。
- 検査フロー等に検体、機械器具、試薬、消耗品、方法、作業員及び施設等の各要因が検査結果の信頼性に影響を与える主な要因について例示すること。
- 全ての要因を管理することが理想的であるが、感染症法に基づく検査目的と施設の実情に合わせて検査結果の信頼性に影響を与える主な要因を重点管理項目及び基準等として設定することが有用である。

## カ 病原体等の遺伝子検査

病原体等の遺伝子検査は、高感度且つ迅速に結果を得られるという利点から、国内で広く普及している。感染症法に基づく病原体等の遺伝子検査では、患者由来検体に含まれる微量の病原体等の遺伝子を PCR 法等により指数関数的に増幅させ、最終的には血清型又は遺伝子型等を決定し、NESID（病原体検出情報システム）へ登録する。

このため、遺伝子検査では、高感度に病原体等の遺伝子を検出可能な反面、検査部門管理者には、検査結果の偽陽性あるいは偽陰性を防止するための取り組みが求められる（感染症法施行規則第7条の3第2項第8号又 遺伝子検査における汚染防止について記載した文書、業務管理要領5 遺伝子検査の管理）。

研修では、遺伝子検査における検査室の作業動線を示した平面図等を使用した各種交差汚染防止のための取り組みについて説明すると共に、交差汚染・試薬の劣化・機器の整備不良等による偽陽性、偽陰性あるいは非特異反応等について説明を行うことが望ましい。

## ポイント

- 遺伝子検査では、検査結果の信頼性を確保するために、標準品として陽性コントロール（病原体等の遺伝子あるいは合成遺伝子）を用いることが多い。病原体等の遺伝子は、病原体等そのものに比べて、比較的安定であるため、長期の保管が可能であり、さらには市販品の利用も可能であることが大きな特徴である。
- 病原体等の遺伝子を定量する場合は、基準となる標準品の品質管理（保管条件等）、標準品を用いた検査機器（リアルタイム PCR 装置等）の動作保証及び検出系の最適化が求められる。
- 検査室の作業動線を示した平面図等を使用し、遺伝子検査実施中に発生する可能性が高い交差汚染防止のための取り組みについて説明する。

## キ 内部監査で用いるチェックリスト

不適合業務と逸脱の是正措置の主体は、検査部門である。信頼性確保部門と検査部門が協議の上、地方衛生研究所等の検査体制の実情に合わせて監査事項を定めることが望ましい。

チェックリスト（付属資料）は、平成30年度厚生労働科学研究補助金「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」調分担任研究班で参考資料として検討し、作成されたものである。

## ポイント

- チェックリストの利用方法等の概要説明
- チェックリストの参考資料として用語集の説明

#### ク 施設内における病原体検査の改善事例紹介

各検査施設の実情に合わせた信頼性確保体制の構築が求められているところであり、これを理解しやすくするためには感染症法に基づく QMS を導入している施設の事例紹介が必要である。この場合、内部監査の結果を踏まえた PDCA ( Plan・Do・Check・Action ) サイクルの推進に取り組んでいる施設の事例紹介が適当である。

また、検査部門が自主管理として、ヒヤリハット事例の情報収集、分析及び予防的改善に取り組む事例紹介が望まれる。

#### ポイント

- 検査施設の実情に合わせた持続性の有る信頼性確保の取り組み事例を紹介する。
- 病原体等検査におけるヒヤリハット事例の情報収集、分析及び施設内で予防的改善に向けた PDCA サイクル推進の取り組み事例を紹介する。
- 信頼性確保部門が内部監査時に得た推奨すべき取り組み事例を紹介する。

#### ( 3 ) 本研修ガイドラインの位置付け

国等が主催する信頼性確保部門担当者研修会で使用することを想定している。

## 2 研修対象者

信頼性確保部門における研修対象者は、感染症法施行規則第 7 条の 3 第 2 項第 4 号の規定に基づき任命される以下の職員である。

- 各都道府県、保健所設置市及び特別区衛生部(局)における感染症法が対象とする病原体等検査に関わる信頼性確保部門管理者又はあらかじめ指定した者
- 信頼性確保部門が地方衛生研究所等に設置されている場合は、その管理者又はあらかじめ指定した者

## 3 研修体制

#### ( 1 ) 研修計画の立案と実施主体

- ( 旅費等予算確保の観点から ) 時間に十分余裕をもって研修企画を行い、地方自治体及び地方衛生研究所へ信頼性確保部門担当者を対象とした研修計画について実施要領を周知する。
- 研修の終了後、その効果をアンケート等により適切に検証し、実施回数、実施場所及び日程等の妥当性を評価することが重要である。
- 国内の信頼性確保部門担当者を対象とした研修計画を策定し、事後評価のため本庁信頼性確保部門管理者及び地方衛生研究所信頼性確保部門管理者等により構成する信頼性確保部門研修委員会(仮称)を設置し、開催のための事務局を置くことが必要である。

#### ( 2 ) カリキュラムと資料作成

- ア 講義で用いる資料について

信頼性確保部門担当者が必ずしも感染症検査経験を有しているわけではないことを考慮し、病原体等検査におけるプロセスのポンチ絵及び機器の写真等を使用し、全体の概要が理解できる資料を作成すること。

#### イ 病原体等検査の信頼性確保の取り組み事例紹介

検査施設の実情に合わせた信頼性確保体制の構築が求められているところであり、これを理解しやすくするためには感染症法に基づいた QMS を導入している施設の事例紹介が適当である。この場合、監査結果に基づき PDCA サイクルの推進に努めている施設の事例紹介が望ましい。

例：不適合業務又は逸脱を予防するための予防措置（改善）に向けた取り組み事例の紹介

#### ウ その他トピックス等

外部精度評価調査結果の概要

#### エ 質疑応答資料の準備

信頼性確保部門担当者の異動等の要因を考慮し、研修会前に参加者に事前アンケートを実施し、質問事項を収集する。技術面と法的根拠等を確認の上、Q&A を作成することが必要である。

#### オ カリキュラムの例

以下、半日を想定したカリキュラム例を示す。

#### (ア) 信頼性確保部門担当者を対象とした研修項目の概要（案）(2時間)

##### 制度面の説明（30分）

- ・感染症法に基づく病原体等検査の位置付け
- ・感染症法に基づく病原体等検査の質確保について
- ・信頼性確保部門の業務の法的位置付け

##### 技術の概要（1時間30分）

- ・バイオセーフティーの遵守
- ・病原体等検査の特徴となる検査プロセス（フローと手法、必要な機械器具、試薬等）と検査結果の信頼性に影響を与える主な要因
- ・病原体等の遺伝子検査について

#### (イ) 内部監査で用いるチェックリスト（30分）

#### (ウ) 病原体等検査の信頼性確保の取り組み事例の紹介（1時間）

#### (エ) 質疑応答等（30分）

### (3) 研修目標の設定と評価方法

講義内容について研修企画関係者間であらかじめ理解度の到達目標を設定し、参加者に対する事後アンケートで評価することが重要である。

信頼性確保部門担当者の異動等を想定し、カリキュラムと講義内容等を固定することなく、事後アンケート結果を研修企画関係者間で評価し、カリキュラムや講義資料等の研修ツールに反映させることが必要である。

#### **4 研修担当者の確保**

##### (1) 信頼性確保部門担当者を対象とする講師の確保

病原体等検査と食品・水道検査分野における GLP 検査との違いについて、検査目的及び法的根拠に基づき説明できる講師を確保すること。

##### (2) 信頼性確保の取り組み事例紹介

研修企画関係者間で国内の状況を把握し、各地方公共団体の実情に合わせた取り組み事例を紹介することが重要である。

例

- ・感染症検査において改善に向けたヒヤリハット事例等の情報収集を行い、予防措置（改善）に向けた取り組みを行っている施設の紹介
- ・検査体制の改善に向けた PDCA サイクルの推進事例等

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書  
大腸菌・レジオネラ

研究分担者	前川 純子	国立感染症研究所 細菌第一部
研究協力者	伊豫田 淳	国立感染症研究所 細菌第一部
	千田 恭子	仙台市衛生研究所
	大屋 日登美	神奈川県衛生研究所
	磯部 順子	富山県衛生研究所
	田中 忍	神戸市環境保健研究所
	平塚 貴大	広島県立総合技術研究所
	吉野 修司	宮崎県衛生環境研究所

研究要旨 大腸菌レファレンスセンターでは、検査に必要なコントロール株およびDNAの配付を行なった。また、現在実施されている病原体サーベイランスの状況を検証した。レジオネラ・レファレンスセンターでは、免疫血清の配布を行なった。また、現在実施されているレジオネラ迅速検査法の状況の把握を行った。多施設における検査の品質保証を的確に行なうことは必ずしも容易ではない。今後も、問題点の把握とそれを解決するための方法を検討していく。

## A．研究目的

### 大腸菌

ヒトに下痢を発症させる下痢原性大腸菌は保有する病原性遺伝子ごとにいくつかのカテゴリーに分類される。このうち、日本国内で死亡者を含む重症例の原因となっているのが腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli*: EHEC) である。原因菌として半数以上を占めるのが O157 で、O26, O111, O103, O145, O121, O165 で重症例由来株のほとんどを占める (細菌第一部の集計による)。EHEC 以外の下痢原性大腸菌カテゴリーについてはEHECと比較して重症例は少ないが、EHEC とのハイブリッドタイプとして検出されるいくつかのカテゴリー (腸管病原性大腸菌 [enteropathogenic *E. coli*: EPEC]、腸管凝

集接着性大腸菌[enteroaggregative *E. coli*: EAaggEC]) を含む、各病原性遺伝子の検出が重要である。EHEC を中心とした下痢原性大腸菌の血清型解析結果に基づいた病原性遺伝子検出法、血清診断法、および菌分離法について検査マニュアル化すると共に、それらの検査に必要なコントロール株等の配布・精度管理を行う。

### レジオネラ

レジオネラ感染症の発生状況、動向及び原因の調査のため、臨床分離株の収集と遺伝子型別を実施する。レジオネラ属菌検出法の確立と普及のため、外部精度管理サーベイを実施するための体制作りの支援をする。*L. pneumophila*の血清群別をより簡便に行える市販されていない混合血清をレファレンスセン

ターを通じて全国の地衛研に配布する。また、自治体におけるレジオネラ迅速検査の実施状況を明らかにする。

## B . 研究方法

### 1. 大腸菌血清型別・遺伝子型別

デンマーク血清学研究所 (Staten Serum Institut: SSI) あるいはデンカ生研から購入した血清を用いて実施した。PCR 法は Iguchi らの方法 (J Clin Microbiol. 53(8): 2427-32. 2015; J Clin Microbiol. 56(6). pii: e00190-18. 2018) に従って実施した。

### 2. レジオネラ SBT 法

*L. pneumophila* については、EWGLI (European Working Group of *Legionella* Infections) の提唱する SBT (sequence-based typing)法に従い、*flaA*、*pilE*、*asd*、*mip*、*mompS*、*proA*、*neuA* 遺伝子の一部領域の塩基配列を決定し、遺伝子型別を行った。  
([http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/legionella/legionella\\_sbt/php/sbt\\_homepage.php](http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/legionella/legionella_sbt/php/sbt_homepage.php))

## C . 研究結果

### 1.1 EHEC のサーベイランス

2018 年に細菌第一部で受け付けたヒト由来の EHEC は全 3,338 株であり、その分布は、血清群 O157( 55.3% )、O26( 24.9% )、O103( 4.9% )、O111( 4.3% )、O121( 2.3% )、O145 ( 1.6% )、その他 ( 6.7% ) であった。

### 1.2 コントロール株の配布

下痢原性大腸菌の各カテゴリー ( EHEC, EPEC, EAaggEC, ETEC [enterotoxigenic *E. coli*: 腸管毒素原性大腸菌], EIEC [enteoinvasive *E. coli*: 腸管細胞侵入性大腸菌]) のコントロール株、EHEC のマーカー

である志賀毒素遺伝子のサブタイプ検出用コントロール株 ( または DNA ) の配布をいくつかの地方衛生研究所または保健所等へ行った。配布を行ったいくつかの地研からは、解析に関するトラブルシューティング、および解析結果に関する問い合わせを受け付けた。

### 1.3 O-/H-genotyping PCR 法の大腸菌サーベイランスへの導入

共同研究として他の研究班が開発した大腸菌 O-/H-genotyping PCR 法 ( 大腸菌の血清型 [O:H 型] を PCR で決定できる手法 ) を EHEC のサーベイランスに導入し、抗血清を用いた型別法との整合性を確認した。EHEC の国内分離株の一部に抗血清による型別結果と Og/Hg 型別結果が一致しない菌株が存在することが判明した。

### 2.1 レジオネラ・レファレンスセンターにおける臨床分離株の収集状況

レジオネラ・レファレンスセンターにおいて、2007 年 8 月よりレジオネラ臨床分離株の収集を行っている。収集した臨床分離株の遺伝子型別の結果を、毎年、衛生微生物技術協議会研究会のレファレンスセンター関連会議で報告している。昨年度の報告以降、88 株が追加された。同一集団感染事例に由来するため重複していると考えられる菌株を除いた収集株 63 株の遺伝子型を表 1 に示した。2018 年 3 月末現在で、合計 614 株のレジオネラ属菌臨床分離株が収集できた。*L. pneumophila* が 603 株 ( 98.2% ) で、そのなかでも *L. pneumophila* 血清群 1 が多く、全体の 87% を占めている。*L. pneumophila* の 603 株は、ST1 から ST2593 まで 235 種類の遺伝子型に分けられた。

### 2.2 レジオネラ属菌外部精度管理サーベイの実施および市販されていない *L.*



## ***pneumophila* 混合免疫血清の配付**

昨年度に引き続き、レジオネラ属菌外部精度サーベイへの参加および、*L. pneumophila* 混合免疫血清の配付にあたり、レジオネラ・レファレンスセンターの各支部の担当が取りまとめ等を行なった。

## **2.3 地衛研におけるレジオネラ迅速検査の実態調査**

地衛研におけるレジオネラ迅速検査の実態調査を行なった。回答のあった 74 地衛研中 40 地衛研で迅速検査が導入されていた。環境検体を検査対象としているのが 34 機関、臨床検体を対象としているのが 22 機関で、両方を検査対象としているのは 16 機関であった。臨床検体について迅速検査を行っている 22 地衛研のうち、全臨床検体で培養と並行して LAMP 法を行っているのが 17 機関、一部臨床検体で実施しているのが 5 機関であった。環境検体の迅速検査を実施している機関については、全検体で実施している機関、患者発生時に実施する機関、再検査に限っている機関、調査研究としてのみ行っている機関など実施状況はさまざまであった。迅速検査を導入している全ての地衛研で培養法が実施されており、培養法を迅速法に置き換えている機関はなかった。

## **D . 考察**

一昨年度更新した「EHEC 検査マニュアル」の記載内容についてトラブルシューティング等を受け付けると共に、コントロール株 (DNA) の配布等をさらに継続的に実施する必要がある。加えて、抗血清を用いた型別法と O-/H-genotyping PCR 法との整合性解析から重症例由来の新規 O 群および血清型 (O:H 型) について明らかにする必要がある。

レジオネラ症は 2018 年には 2,000 症例を越

え、死亡例も少なくないが、多くの場合感染源は不明である。分離菌の遺伝子型別の結果を地衛研から保健所、医療機関に還元することで、感染源の解明につながることを期待される。今回の調査で、自治体におけるレジオネラ迅速検査の導入状況が明らかとなった。半数以上の地衛研で、迅速検査が導入されていたがその運用の仕方はさまざまで、より効果的な実施方法を考えていかなければならない。

## **E . 結論**

病原細菌の病原体サーベイランスのための機能的なラボネットワークの強化には、各施設において実施可能な手法の共有と、技術的継承が必要である。本研究の具体的実施項目を通じて各担当者間でのコミュニケーションが維持され、問題点、ニーズが明らかになることが期待できる。

## **F . 健康危険情報**

特記事項なし

## **G . 研究発表**

論文発表

Amemura-Maekawa J, Kura F, Chida K, Ohya H, Kanatani JI, Isobe J, Tanaka S, Nakajima H, Hiratsuka T, Yoshino S, Sakata M, Murai M, Ohnishi M; Working Group for Legionella in Japan. *Legionella pneumophila* and other *Legionella* species isolated from legionellosis patients in Japan between 2008 and 2016. *Appl Environ Microbiol.* 2018. e00721-18.

学会発表

Fumiaki Kura and Junko Amemura-Maekawa. Sources of infection and settings in outbreaks of legionellosis

-- Japan, 2000-2017. ESGLI 2018. Lyon,  
August, 2018.

( 予定を含む。 )  
なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

表1 レジオネラ・レファレンスセンター収集臨床分離株 ( 2017年4月～2018年3月 )

No.	性別	感染源	NDB (菌株 PFGE. 受付番号)	種名	血清 群	ST (Sequence Type)														Group (SG1)	同じSTの報告があるか
						flaA	gII	asd	mip	ompS	proA	neuA	flaA	gII	asd	mip	ompS	proA	neuA		
529	2017	男	温泉 (推定)	3771	L. pneumophila	1	+	328	6	10	19	28	19	4	9	B1	国内2例目、国外 (臨床2、環境5すべて1以外)				
530	2017	男	不明 (トランク運搬手)	3772	L. pneumophila	1	+	2389	2	3	5	10	18	1	6	S1	無				
531	2017	男	入浴施設 (集団感染、NDB3706と同じ施設、環境分離株と一致せず)	3775	L. pneumophila	1	+	89	4	10	11	15	29	1	6	(S1)	国内13例目、国外				
532	2017	男	温泉 (三原市集団感染)	3778	L. pneumophila	1	+	2399	7	6	17	21	11	11	9	B2	無				
533	2016	男	不明	3779	L. pneumophila	1	+	15	12	9	26	5	26	17	15	N	国外臨床環境				
534	2017	男	不明 (NDB3781と同一患者)	3780	L. pneumophila	1	+	687	7	6	17	21	35	11	9	B2	国内5例目				
535	2017	男	不明 (NDB3780と同一患者)	3781	L. pneumophila	3	NA	2394	10	10	7	28	8	18	11	無					
536	2017	男	不明	3785	L. pneumophila	5	NA	2397	3	6	1	21	11	11	9	無					
537	2017	男	温泉 (韓国、推定)	3786	L. pneumophila	1	+	2393	12	8	11	5	20	12	9	(S3)	無				
538	2017	女	温泉 (三原市集団感染)	3787	L. pneumophila	1	+	2398	7	12	17	21	11	11	11	B2	無				
539	2017	女	不明 (NDB3789と同一患者)	3798	L. pneumophila	5	NA	1032	3	13	1	6	14	9	38	国内3例目、国外					
540	2017	女	不明 (NDB3788と同一患者)	3799	L. pneumophila	1	-	154	11	14	16	16	15	13	2	C2	国内2例目、国内外臨床環境				
541	2017	男	不明	3801	L. pneumophila	1	+	42	4	7	11	3	11	12	9	N	国内14例目、国外				
542	2017	男	温泉 (推定、自宅マンションの共同浴場)	3802	L. pneumophila	1	+	461	6	10	14	28	21	14	9	B1	国内環境 (SG6, 12)、国外臨床環境				
543	2015	女	院内感染	3803	L. pneumophila	1	-	1	1	4	3	1	1	1	1	C1	国内19例目、国外				
544	2017	男	院内感染	3804	L. pneumophila	1	-	1	1	4	3	1	1	1	1	C1	国内20例目、国外				
545	2017	男	温泉 (推定)	3809	L. pneumophila	1	+	2416	7	6	1	21	13	11	9	B2	国内環境 (SG6, 12)、国外臨床環境				
546	2015	女	不明	3810	L. pneumophila	9	NA	2415	12	15	11	40	10	12	24	国内19例目、国外					
547	2017	男	不明	3811	L. pneumophila	1	+	1077	3	6	1	1	14	11	1	U	国内2例目、国外				
548	2017	男	不明	3812	L. pneumophila	1	+	613	2	3	6	15	2	1	6	S1	国内3例目				
549	2017	男	不明 (職業は配管工)	3826	L. pneumophila	2	NA	354	3	5	1	7	14	32	8	-	国内1例目、国外3例 (全てSG2)				
550	2017	男	不明	3827	L. pneumophila	1	+	679	27	3	8	15	56	5	6	S1	国内6例目				
551	2017	男	不明 (雨ざらしのコップでのうがい?)	3828	L. pneumophila	1	-	739	12	8	11	2	10	12	2	S3	国内4例目、日本・中国環境				
552	2017	男	不明	3830	L. pneumophila	1	+	2459	2	10	5	10	18	5	6	S1	無				
553	2017	男	不明 (ゴルフ、その後入浴)	3831	L. pneumophila	2	NA	39	3	5	1	7	14	9	8	-	国内4例目、国外10例SG2				
554	2017	男	公衆浴場の清掃 (塩仮子型一致せず)	3832	L. pneumophila	1	+	138	10	12	7	3	16	18	6	B3	国内23例目				
555	2017	男	不明	3833	L. pneumophila	1	+	2460	2	3	5	11	2	5	6	S1	無				
556	2017	男	公衆浴場の清掃 (塩仮子型一致せず)	3834	L. pneumophila	1	+	701	21	14	29	15	15	29	6	N	国内4例目、国外多数				
557	2017	男	不明 (職業は水まわりの設備工事・自営業)	3838	L. pneumophila	1	-	22	2	3	6	10	2	1	6	S1	国内環境、国外臨床・環境				
558	2017	男	不明 (建設労働者)	3839	L. pneumophila	1	-	2478	6	10	14	5	39	4	9	(B1)	無				
559	2017	男	不明	3840	L. pneumophila	1	+	89	4	10	11	15	29	1	6	(S1)	国内15例目、国外				
560	2017	男	不明 (電気工事 (自営)、入浴施設の利用歴なし)	3841	L. pneumophila	1	+	561	5	2	22	15	6	10	6	S2	国外臨床1例				
561	2017	男	公衆浴場の利用有り (塩仮子型一致せず)	3855	L. pneumophila	1	+	2469	6	10	15	3	19	4	6	B1	無				
562	2017	男	不明	3859	L. pneumophila	3	NA	93	3	10	1	28	14	9	13	-	国外多、国内9例目				
563	2017	男	不明	3875	L. pneumophila	1	+	1926	2	10	3	15	9	14	6	B1	国外環境1例				
564	2017	女	不明	3876	L. pneumophila	1	+	2496	6	3	15	10	21	1	6	S1	無				
565	2017	男	不明	3877	L. pneumophila	1	+	23	2	3	9	10	2	1	6	S1	国内41例目、国外				
566	2017	男	温泉 (三原市集団感染)	3890	L. pneumophila	1	+	2506	5	12	17	21	11	11	11	B2	無				
567	2017	男	不明 (河川の堤防工事、炭・煙仕事)	3893	L. pneumophila	9	NA	1808	4	8	11	25	11	12	2	-	国内2例目				
568	2017	男	温泉 (ホテル、推定)	3894	L. pneumophila	1	+	2505	6	10	15	3	98	14	9	B1	無				
569	2017	男	不明	3895	L. pneumophila	1	+	23	2	3	9	10	2	1	6	S1	国内42例目、国外				
570	2017	男	自宅メダカの水槽 (LAMP)、推定)	3896	L. pneumophila	1	+	481	4	7	11	13	11	12	9	N	国外臨床				
571	2017	男	不明	3912	L. pneumophila	1	+	352	12	8	11	13	10	12	2	S3	国内4例目、国内環境				
572	2017	男	不明 (建設業)	3913	L. pneumophila	1	+	973	2	3	5	15	2	1	6	S1	国内5例目				
573	2017	男	クーラー清掃 (推定)	3914	L. pneumophila	1	+	553	3	6	1	3	14	11	9	U	国内3例目、国外				
574	2017	女	不明	3915	L. pneumophila	1	-	614	2	10	3	6	9	4	11	B1	国内環境				
575	2017	男	老人福祉施設、風呂貸い	3916	L. pneumophila	1	+	120	2	3	5	11	2	1	6	S1	国内28例目、国外				
576	2017	男	不明 (雨天後自宅周辺の土砂等の掃除)	3917	L. pneumophila	1	+	905	2	3	9	13	56	5	6	S1	国内3例目				
577	2017	男	不明 (子イサービス、ショートステイで入浴サービス)	3918	L. pneumophila	1	+	132	2	1	6	15	2	1	6	S1	国内6例目				
578	2017	男	温泉 (漏水)、宿泊施設、NDB3922、3923と同一患者	3921	L. pneumophila	1	(+)	788	2	6	17	14	12	8	11	B2	国内2例目、国内外臨床・環境				
579	2017	男	温泉 (漏水)、宿泊施設、NDB3921、3922と同一患者	3922	L. pneumophila	4		2586	6	10	75	6	17	14	11	無					
580	2017	男	温泉 (漏水)、宿泊施設、NDB3921、3922と同一患者	3923	L. pneumophila	5		1632	3	6	1	6	14	9	220	国内環境					
581	2016	男	公衆浴場 (推定、3か所利用)	3930	L. pneumophila	1	+	1798	7	10	17	10	13	4	11	B2	国内 (県内) 3例目				
582	2016	男	不明 (末期癌)	3931	L. pneumophila	1	-	127	3	13	1	10	14	9	11	U	国内2例目、国内環境				
583	2017	男	不明	3932	L. pneumophila	1	+	307	6	10	19	14	4	4	3	B1	国内2例目				
584	2017	男	不明 (アメリカ・グアム)	3933	L. pneumophila	1	+	2593	2	10	9	10	2	5	9	S1	無				
585	2017	男	不明	3934	L. pneumophila	1	+	353	8	10	6	15	51	1	6	S1	国内9例目				
586	2017	男	温泉 (推定、韓国・釜山)	3935	L. pneumophila	1	+	2393	12	8	11	5	20	12	9	(S3)	国内2例目				
587	2016	男	不明 (室内に山野草の鉢)	3942	L. pneumophila	1	+	23	2	3	9	10	2	1	6	S1	国内43例目、国外				
588	2017	男	浴槽水 (自宅)	3943	L. pneumophila	1	-	739	12	8	11	2	10	12	2	S3	国内5例目、日本・中国環境				
589	2017	男	温泉 (推定、血清群一致せず)	3944	L. pneumophila	3		2343	3	13	1	6	12	9	11	国内環境1例のみ					
590	2017	男	不明 (職業は自動車整備)	3945	L. pneumophila	1	+	674	7	12	17	3	13	11	11	B2	国外 (カナダ) 1例のみ				
591	2017	男	不明 (職業は建設業)	3946	L. pneumophila	1	+	256	6	10	14	5	39	14	9	(B1)	国内5例目、国外、国内環境 (シャワー)				

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書  
溶血性レンサ球菌レファレンスセンターの活動

研究分担者 池辺忠義 国立感染症研究所 細菌第一部

研究協力者 賀澤 優 福島県衛生研究所 微生物課  
内田 薫 富山県衛生研究所 細菌部  
大屋日登美 神奈川県衛生研究所 微生物部  
山口貴弘 大阪健康安全基盤研究所 微生物部  
大塚 仁 山口県環境保健センター 保健科学部  
神田由子 大分県衛生環境研究センター 微生物担当  
奥野ルミ 東京都健康安全研究センター 微生物部

研究要旨 A群レンサ球菌である*Streptococcus pyogenes*は、咽頭炎のようなありふれた病気から劇症型溶血性レンサ球菌感染症のような重篤な感染症を引き起こす。*S. pyogenes*はTタンパク抗原を保有しており、疫学マーカーとして利用されている。本研究では、ラボネットワークを機能的に強化するため、全国の咽頭炎患者分離株および劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株について、T型別を行い、ラボ間での情報の共有などを行った。2017年咽頭炎由来株のT型は、T12型が最も多かった。一方、劇症型溶連菌感染症患者由来株のT型はT1型が最も多かった。咽頭炎由来株のT1型と劇症型溶連菌感染症患者由来株のT1、TB3264型は、近年パラレルに推移している傾向にあった。

#### A．研究目的

A 群レンサ球菌である *Streptococcus pyogenes* は、咽頭炎のようなありふれた病気から劇症型溶血性レンサ球菌感染症のような重篤な感染症を引き起こす。本菌種の疫学マーカーとして、TタンパクとMタンパクが知られている。M型別は、力価が低いことや市販の抗血清がないことから、限られた施設でのみ行われている。一方、T型別は市販の抗血清があり、簡易に型別可能であることから、様々な施設で実施可能である。本研究では、全国の咽頭炎患者分離株および劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株について、T型別を行い、ラボ間での情報の共有、および強化することを目的とする。

#### B．研究方法

1. 生物材料と培養方法  
咽頭炎分離株は、各都道府県の衛生研究所に集められた。劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株は、各都道府県の衛生研究所から各ブロックのレファレンスセンターを通じ国立感染症研究所細菌第一部に集められた。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の診断基準は、Working Group on Severe Streptococcal Infections (1993) Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. JAMA 269:390-391.に基づいて定められた感染症法の診断基準に従った。レンサ球菌の生育には、固形培地としてコ

ロンビア 5 % 羊血液寒天培地 ( Becton Dickinson ) を使用した。

2. ゲノムDNAの調製  
血液寒天培地に塗末した菌を 90 $\mu$ L のTE (pH8.0)に懸たく後、mutanolysin (Sigma) を添加し、37 で1時間処理した後、DNA精製キットを用いて精製した。

#### 3. T血清型別

T血清型別は、A群溶血レンサ球菌T型別用免疫血清(デンカ生研)を用い、製品のプロトコールに従い、行った。

#### C．研究結果

1. 咽頭炎患者分離株のT型別  
2017年に全国の衛生研究所に収集されたA群レンサ球菌の菌株総数は、843株であり、すべての株に対してT型別を行った。分離頻度の高かったT型は、T12 (182/843, 21.6%)、T1 (176/843, 20.9%)、TB3264 (127/843, 15.1%)、T4 (118/843, 15.1)であった。T12型の分離比率は、2016年以降、増加傾向であった(2015年, 15.5%、2016年, 19.2%、2017年, 21.6%)。T1型の分離比率は、2015年以降、増加傾向であったが(2014年, 11.9%、2015年, 14.4%、2016年, 23.5%)、2017年減少した(2017年, 20.9%)。TB3264型の分離比率は、減少傾向にあったが(2014年, 27.1%、2015年15.8%、2016年, 11.6%)、2017年増加した(2017年, 15.1%)。T4型は、2015年以降ほとんど同じ分離頻度を示した(2015年, 4.0%、2016

年 14.0%、2017 年, 14.0%)。

## 2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の T 型別

2017 年、A 群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)の報告が 148 症例あった。最も分離された型は、T1 型であり、昨年より分離比率が低かった(2015 年, 38.7%; 2016 年, 49.7%; 2017 年, 35.8%)。また、咽頭炎由来株の分離比率(20.9%)に比べ、高い分離比率を示していた。次いで、TB3264 型が多く、その分離比率は昨年と比較して増加した(2015 年, 25.5%; 2016 年, 16.1%; 2017 年, 21.6%)。次いで T12, T3 型が多かった(T12, 12.8%; T3, 7.4%)。この 4 つの型で全体の 75%以上を占めていた。

## D . 考察

T1 型の株は、2015 年から 2016 年にかけて、咽頭炎患者分離株と劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株ともに増加していたが、2017 年ともに減少しており、パラレルに推移している傾向にある。また、TB3264 型も 2012 年頃から急増していることや、2016 年から 2017 年にかけて増加しており、パラレルに推移している。今後どの型が増加傾向にあるか傾向を注視する必要がある。

## E . 結論

咽頭炎由来株の T 型は、T12 型が多かった。一方、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者由来株の T 型は T1 型が最も多かった。咽頭炎由来株の T1 型と劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者由来株の T1、TB3264 型は、近年パラレルに推移している傾向にあった。

## F . 健康危険情報 該当なし

## G . 研究発表 論文発表

1. Imai T, Matsumura T, Mayer-Lambertz S, Wells CA, Ishikawa E, Butcher SK, Barnett TC, Walker MJ, Imamura A, Ishida H, Ikebe T, Miyamoto T, Ato M, Ohga S, Lepenies B, van Sorge NM, Yamasaki S. Lipoteichoic acid anchor

triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group A *Streptococcus* infection. Proc Natl Acad Sci USA. 2019 in press

2. Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, Ichibayashi R, Fukui Y, Satoh T, Tsubota T, Honda M, Ishii Y, Tateda K, Ato M. Streptococcal toxic shock syndrome caused by  $\beta$ -hemolytic streptococci: clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases. J Infect Chemother. 2019 in press

## 学会発表

1. 池辺忠義 . 連鎖球菌感染症の疫学 (シンポジウム: 食品媒介連鎖球菌感染症の疫学・食品微生物学・病原機構) . 第 39 回日本食品微生物学会学術総会 . 9 月 27-28 日, 2018 年, 大阪
2. 池辺忠義 . 劇症型溶血性レンサ球菌について . 2018 年東海北陸ブロック地域レファレンスセンター連絡会議 . 11 月 16 日, 2018 年, 愛知
3. 渡辺美絵、池辺忠義、岡村暢大 . 劇的な経過を辿った G 群溶血性連鎖球菌感染症の一例 . 第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 . 11 月 16-18 日, 2018 年, 鹿児島

## H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む。 )

### 1 . 特許取得

該当なし

### 2 . 実用新案登録

該当なし

### 3 . その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書  
寄生虫に関するサーベイランス強化に関する研究

研究分担者 永宗喜三郎 国立感染症研究所寄生動物部 第1室長

研究協力者 八木田健司 国立感染症研究所寄生動物部 主任研究官  
泉山信司 国立感染症研究所寄生動物部 主任研究官  
森嶋康之 国立感染症研究所寄生動物部 主任研究官  
杉山 広 国立感染症研究所寄生動物部 主任研究官  
中野由美子 国立感染症研究所寄生動物部 主任研究官  
案浦 健 国立感染症研究所寄生動物部 主任研究官  
長谷川晶子 愛知県衛生研究所生物学部医動物研究室主任研究員

研究要旨 感染症法で第四類に分類されるマラリアとエキノコックスについて、国内における検査体制の整備と発生動向の監視に関する作業に取り組んだ。まずマラリアについては、検査診断法に関する技術研修に取り組み、検査所への情報提供に努めた。エキノコックスについては、地方衛生研究所等と連携してヒトおよびイヌの疑診例に関する依頼検査を実施し、同時に患者情報を収集して、本病の流行予防に資する体制の整備に努めた。食品媒介寄生虫である住肉胞子虫に関しては、地方衛生研究所と連携して、原因に係わる情報の解析に取り組んだ。

#### A．研究目的

寄生虫に関して感染症法では、5つの病原体（類）を原因とする疾病が規定される。このうちマラリアは、エイズおよび結核と並ぶ世界三大感染症とされ、致死性の発熱性疾患として検疫感染症中でも重要な位置を占める（感染症法では4類感染症）。我が国では検疫所が水際での防圧に取り組んでいることから、検疫所の職員に対して、検査診断法に関する技術研修と情報提供が必要と考えられた。今年度は昨年度に引き続き、そのための作業に取り組んだ。

動物由来感染症としても重要なエキノコックス症（多包性と単包性）は、マラリアと同じく感染症法では4類に分類される。ヒトおよびイヌの感染例については、それぞれ診断した医師もしくは獣医師が届出の義務を負う。我が国に土着するエキノコックスは、多包性の原因種である多包条虫 *Echinococcus multilocularis* であるが、分布は北海道に限局すると考えられてきた。しかし、ヒトへの感染源となるイヌの感染例は、2005年の埼玉県の場合に続き、2014年にも愛知県で発見され、我が国全土に及ぶ本症の拡散が懸念されている。そのために、北海道から他の都府県へのエキノコックス症拡散監視を強化する目的で、地方衛生研究所等と連携し、ヒトおよびイヌなどの動物の疑診例に関する依頼検査を実施するとともに、2014年にイヌの感染例が発見された愛知県については新規検査法を導入して、

本症の流行監視強化を図った。

食品媒介寄生虫もまた、地方衛生研究所（以下、地研と略）との間でラボネットワークの強化に取り組むべき重要な課題である。今年度は主に住肉胞子虫に関して、和歌山県で発生したシカ肉を原因とする住肉胞子虫による有症事例について解析し、過去に起きた滋賀県および茨城県で発生した事例と比較検討した。

#### B．研究方法

##### 1. マラリア

厚生労働省検疫所業務管理室が実施する感染症検査技術研修会に参加した検疫所職員を対象に、マラリアの概論について情報提供し、検査診断法に関する技術研修と情報提供に努めた。また実地に即した研修とするため、迅速診断キットのデモと研修者参加型のクイズ形式でのトレーニングを今年度は実施した。

##### 2. エキノコックス症

当部では全国の地研や国内外の医療機関から、感染症法で4類に規定されるエキノコックス症をはじめとして、他の寄生虫症に関しても依頼検査を受け付け、発生検知の一助としている。今年度（平成31年3月22日現在）は新規分として計61件の依頼があり、このうちエキノコックス症を疑う症例はヒト11件、動物（イヌ、ホンダギツネ、フェネックギツネ）5件の計16件であ

った。ヒト由来試料は、血清の場合はウェスタンブロット法による免疫学的検査を、組織の場合は PCR 法による遺伝子検査をそれぞれ行った。動物由来試料は糞便で、PCR 法による遺伝子検査を行った。また、愛知県の野犬等におけるエキノコックス症流行監視では、従来の虫卵検査(MGL 変法)に加え、遺伝子検査法を導入し、虫卵検査で陰性判定された検体を再スクリーニングしたところ、昨年度、3 例の陽性例が発見された。今年度も同様に、県動物保護管理センター半田支所抑留犬等を対象に、複数の検査法を組み合わせさせた監視体制を継続した。

### 3. シカ肉内サルコシステイスの定量 PCR 解析法

有症事例で検出頻度の高かったタイプ A と B に関して、定性 PCR プライマーを利用した定量 PCR 系を構築した。PCR ケミストリーには SYBR Green を用いた。

### 4. 食中毒事例に関連したシカ肉のサルコシステイス遺伝子検査

検体は平成 30 年 6 月、和歌山県内でシカ肉喫食による食中毒事例として報告された事例でのシカ肉ならびに肝臓の残品で、厚生省通知法に基づき検体より DNA を抽出し検査試料とした。前年度までに構築したシカ肉サルコシステイスの遺伝子解析用 PCR 系を用いて、タイプ A および B の遺伝子型の検出を試みた。

## C. 研究結果

### 1. マラリア

厚生労働省検疫所業務管理室が実施する感染症検査技術研修会では、全国 13 検疫所本所および 3 空港検疫所支所から、検疫所職員が合計 17 名参加した。マラリアの講義(本邦と近隣諸国の感染状況・診断・最新のワクチン情報)を行い、迅速診断キットに関する実習(デモ)を実施した。

H30 年 4 月から H31 年 2 月末までに全国各地の医療機関から受入れたマラリア種別の依頼検体は 7 例であり、そのうち 3 件がマラリア陽性、4 件は陰性であった。陽性検体の 3 例は全て三日熱マラリア陽性例であった。また 2 件の診断に関する相談を受入れ、4 箇所の地方衛生研究所に診断のための陽性コントロールを配布した。

### 2. エキノコックス症

ヒト疑診例は、血清 1 例が陽性であった。この症例は訪日外国人(イラク人)の単包性エキノコックス症で、同地での感染が考えられた。動物由来試料については北米より依頼を受けたイヌ由来 1 例が陽性で、

nad2、cob、cox1 領域を解読した結果、本来は北米には存在しないとされる欧州型ハプロタイプであった。愛知県では 2018 年 3 月から 2019 年 3 月の期間中に県動物保護管理センター知多支所に抑留または保護されたイヌ等から糞便 85 検体(内訳:イヌ 79、キツネ 3、タヌキ 3)を採取し、MGL 変法および遺伝子検査法による検査を実施したが、すべて陰性であった。

### 3. 有症事例シカ肉残品のサルコシステイス定量 PCR 解析

これまでシカ肉より検出されたサルコシステイスの 18SrDNA 配列解析より、形態的には小型のタイプ A (*S. pilosa* との相同性 99%) と、大型のタイプ B (エゾシカより報告のある *Sarcocystis* sp. との相同性 99%) さらに上記 2 種とは形態的に異なるタイプ C (*S. entzeroth* との相同性 97%) が識別可能な PCR 系を確立している。この PCR 系を基礎に、タイプ A および B に関して定量 PCR 系を確立した。

滋賀県内の 2 回の有症事例について解析した結果では、両事例とも小型シストを形成するタイプ A が全体量のほとんどを占めることが示され、顕微鏡下における同タイプシストの高密度な分布の所見と一致した。大型のタイプ B シストは 2011 年と 2017 年でかなり差が見られた。シスト数は両者ともかなり少ない印象であったが、シストあたりの原虫数が多いため(推定  $10^5$  -  $10^6$  プラディゾイト/シスト)シスト密度のわずかな違いが定量 PCR では大きな差として表れたものと考えられた。同時に調べた市販シカ(野生シカ)肉では、有症事例の汚染レベルに近い汚染が認められた(図 1)。

感染原虫数/g筋肉

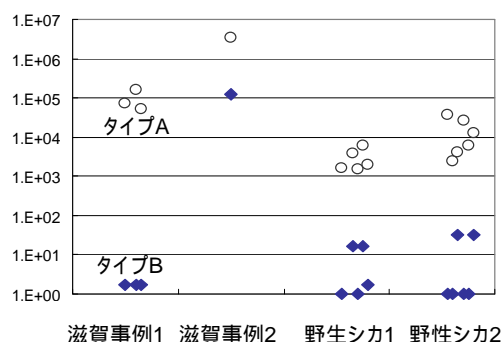


図 1. シカ肉サルコシステイスの定量 PCR 解析

### 4. 食中毒事例に関連したシカ肉のサルコ

#### システイス遺伝子検査

今回調べた和歌山県の事例では、捕獲したシカの肉とその肝臓が食されていたことから、両検体に関する遺伝子検査をおこなった。結果としては、肉試料よりタイプ A および B の遺伝子増幅が見られた一方、肝臓試料では DNA の増幅は認められなかった。

#### D. 考察

各検疫所におけるマラリアの検査方法に関しては、概ねコンセンサスが得られており、迅速診断キットを所有する検疫所が昨年より増加し改善は認められるが、所有しない検疫所も散見された。今年より導入を試みた「迅速診断キットのデモと研修者参加型のクイズ形式トレーニング」は、大変好評なフィードバックを得ている。また今後、検査診断法に関する技術研修を定期的実施することで、状況の改善を試みる予定である。

今年度エキノコックス症を疑う検査依頼は 11 件あったが、そのうち 5 例が外国人または海外渡航歴を持つ邦人の単包性エキノコックス症疑い例であった。従来は北海道での曝露を想定した多包性エキノコックス症への対応で足りていたが、今後は単包性エキノコックス症を疑う例が増加することに備え、検査体制を再構築する必要がある。愛知県では、2017 年度遺伝子検査実施検体で、虫卵検査陰性の検体のうち 3 検体から遺伝子検査でエキノコックス陽性例が発見された。エキノコックスの生物学的特性により、糞便中への虫体由来物（虫卵あるいは片節）の出現は間欠的である。したがって、今年度より顕微鏡検査と遺伝子検査を同時に実施したが、このように複数の検査法を組み合わせ、検出感度を向上させることが監視体制の強化に結びつくものと考えられる。

国内に生息する野生シカにおいては高いサルコシステイス感染率（80%以上）と複数のサルコシステイス種の感染という特徴がみられる。シカ肉生食（鹿刺し）あるいは加熱不十分な調理によるシカ肉摂取は、シカのサルコシステイスの毒性評価がなされていない現状ではあるが、馬肉の食中毒リスクと同等の対応が図られるべきであることが、これまでの調査が指摘するところである。

今回の和歌山における事例でもこれまでの事例と同様にタイプ A と B のサルコシステイスが検出され、これらのサルコシステイスがシカ肉においては健康被害の原因物質となる可能性が高いことを補強する結果となった。なお本事例では肝臓の喫食との関連性が指摘されていたが、遺伝子検査で

はその関連性が示されなかった。ジビエでも肝臓の利用また流通は想定されることから、そのサルコシステイス汚染の可能性については留意しておく必要があると考えられる。

馬肉での問題と同様、シカ肉においてもサルコシステイスのリスク評価には定量的な汚染のデータが重要である。現在のところタイプ A と B の関与が想定されるので、この 2 タイプについて事例残品における定量を試みたが、検体により差があるものの、単位組織量当たりの原虫数は食中毒事例馬肉の *S. fayrei* の汚染量とほぼ同レベルなことが明らかとなった。顕微鏡を用いても確認困難な汚染は、ジビエのサルコシステイスにおける衛生管理上の難題となるであろう。加えてこのような汚染が野生シカにもみられる。安全なジビエの利用という目的には、野生シカの地域や生態によるサルコシステイス汚染の実態を把握しておくことが必要であると考えられる。

#### E. 結論

マラリアの検査診断法に関する技術研修は、厚生労働省検疫所業務管理室が実施する感染症検査技術研修会などを利用して、定期的実施することで、検疫所の職員に対し、検査診断法に関する技術研修と情報提供を実施する必要がある。

エキノコックス症に関しては、地研および医療機関等から発生情報を積極的に収集する必要がある。このために、終宿主動物・イヌと歩哨動物・ブタの簡易な検査方法を開発・利用する必要がある。

シカ肉に寄生するサルコシステイスにはヒトの健康被害に関与する種類が存在し、その寄生レベルは食中毒を引き起こす可能性のあるレベルに達する可能性がある。ジビエ利用におけるサルコシステイスに関する衛生管理の徹底が必要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 案浦健, マラリアワクチン開発の現状と展望. 日生研たより 64(4):59-64, 2018

##### 学会発表

1. 森嶋康之. エキノコックス症. 平成30年度感染症予防指導者セミナー. 8月24日, 2018年, 名古屋.
2. 森嶋康之. 愛知県における犬のエキ

- ノコックスについて。平成30年度動物由来感染症対策技術研修会。10月30日，2018年，東京。
3. 森嶋康之，八木欣平。愛知県におけるエキノコックスについて。第12回蠕虫研究会。11月17日，2018年，熱海。
  4. 森嶋康之。動物由来寄生虫症に関する最近の話題～エキノコックス症を中心に～。平成30年度狂犬病及び動物愛護管理研修会。3月1日，2019年，津。
  5. 森嶋康之，八木欣平，杉山広，山崎浩。愛知県における多包条虫定着の可能性。第88回日本寄生虫学会大会。3月15-16日，2019年，長崎。
  6. 案浦健。「マラリアとワクチン開発；最新情報と今後の展望」。一般財団法人日本生物科学研究所第二研究会，4月26日，2018年，日本生物科学研究所。
  7. 案浦健。「マラリア概論（本邦と近隣諸国の感染状況・診断・最新情報）」。平成30年度感染症検査技術研修会，6月8日，2018年，武蔵村山。
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）  
該当なし



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書

アルボウイルス検査法の開発・改良と情報提供

研究分担者 国立感染症研究所 ウイルス第一部第二室 林 昌宏

研究協力者 国立感染症研究所 ウイルス第一部 田島 茂  
国立感染症研究所 ウイルス第一部 前木 孝洋  
国立感染症研究所 ウイルス第一部 谷口 怜

研究要旨 日本脳炎をはじめとする蚊媒介性疾患対策およびダニ媒介脳炎をはじめとするダニ媒介疾患対策は全国8つの各都府県および政令指定都市に設置されたアルボウイルス感染症レファレンスセンターと国立感染症研究所ウイルス第一部を中心に実施されている。近年北海道ではダニ媒介脳炎が2016年に再興し1993年以来国内では5例の患者が報告されている。また2014年にはデング熱の国内流行もあり、輸入感染症対策が急務となっている。国外ではデング熱、ジカ熱およびチクングニア熱が依然流行しており、さらに黄熱が南米およびアフリカ諸国で流行を繰り返している。近年、韓国ではこれまでと異なる遺伝子型の日本脳炎ウイルスの流行が発生し、日本国内への侵入が危惧される。本研究では、これらのアルボウイルスに対する遺伝子検査法の再検討を実施し、各アルボウイルス感染症レファレンスセンターおよびその他の地方衛生研究所との情報の共有を実施した。

A．研究目的

近年のグローバル化における人的交流および物流の活発化により、節足動物媒介性ウイルス（アルボウイルス）感染症の流行域の拡大が認められ、新興・再興感染症として世界的規模で問題となっている。古くは黄熱の流行域の拡大に始まり、近年ではデング熱、ジカ熱、チクングニア熱、ウエストナイル熱等の流行域の拡大が問題となっている。黄熱はもともとアフリカで流行していた疾病であるが、大航海時代にアメリカ大陸へ侵入したとされる。わが国ではこ

れまでにデング熱、ジカ熱、チクングニア熱、ウエストナイル熱等の蚊媒介性ウイルスによるヒトの輸入症例が報告されている。また2014年には国内のヒトスジシマカの媒介によるデング熱の国内流行が発生した。媒介蚊であるヒトスジシマカは本州以南に生息し、デングウイルス、ジカウイルス、チクングニアウイルス等を媒介する可能性があるため、今後も蚊媒介性ウイルス浸淫の可能性は否定できない。さらにわが国は日本脳炎およびダニ媒介脳炎の流行地である。現在、日本脳炎の大規模な患者発生は

日本脳炎ワクチンの定期接種等により予防されているが、現在も国内における日本脳炎ウイルスの分布状況には変化がないことが疫学的調査により示されている。また近年、中国および韓国においてわが国では確認されていない遺伝子型V型（GV）の日本脳炎ウイルス遺伝子がコガタアカイエカ（Genbank accession #KM496503、JF915894）、ハマダライエカ（#KM496505）、カラツイエカ（#JN587243）から検出されている。また韓国ではGVのウイルスによる日本脳炎患者も発生している。よって韓国におけるGVの動向は今後も注視してゆく必要がある。

ダニ媒介脳炎は北海道からロシア、中国、ヨーロッパ諸国に分布するマダニ属のダニによって媒介されるウイルス性急性脳炎である。近年ダニ媒介脳炎の患者が道南から道北にかけて報告されており、疫学的調査により、北海道においてその流行巢の存在が報告されている。

これまでにわれわれは、ウエストナイル熱、ジカウイルス感染症、黄熱およびダニ媒介性脳炎の実験室診断法の改良・確立を実施してきた。本年度の研究の目的は、近年中国および韓国においてその存在が確認された日本脳炎ウイルスGVの日本への侵入の可能性に対応するために、日本脳炎ウイルスGVを検出可能な日本脳炎の実験室診断法の改良・確立を行うことである。またこれまでに改良・確立を行ったウエストナイル脳炎、ジカウイルス感染症、黄熱およびダニ媒介性脳炎の実験室診断法について各種の協議会および講習会等をとおして地方衛生研究所や保健所との情報共有を実施するとともに各診断法のレファレンスを準備し共有することにより、各衛生研究所のアルボウイルスに対する検査環境を整備

することである。

## B．研究方法

### 1. 日本脳炎ウイルス遺伝子型V型のゲノム検出法の確立と情報共有

これまで検査用に使用してきた日本脳炎ウイルスゲノム検出用プライマー・プローブ3セット（GI-III common, GI-specific, GIII-specific）、に加え、広範日本脳炎ウイルスゲノム検出用3NCR セット、広範ウエストナイルウイルスゲノム検出用 WNV com セットを使用し、TaqMan法により各種日本脳炎ウイルスに対する検出感度を検討した(表1)。また、鋳型RNAとしては、当室で所有する日本脳炎ウイルスから精製したウイルスゲノムを使用した。

### 2. ウイルス遺伝子の抽出とRT-PCR

検体からのRNA抽出にはRoche社のHigh Pure Viral RNA purification kitを使用した。ワンステップリアルタイムRT-PCR反応キットとしては、Thermo社のTaqMan Fast Virus 1-step Master mixとToyobo社のRNA-direct Realtime PCR Master mixを使用した。

### 3. これまでに確立した実験室診断法の共有

協議会および講習会等をとおして地方衛生研究所や保健所との情報共有するための資料作成を実施した。またレファレンスとして各ウイルス遺伝子の陽性対照を調整し、RNastable (Biomatrix社)にて真空乾燥、保存した。

## C．研究結果

### 「遺伝子型V型日本脳炎ウイルスのゲノム検出法の確立」

はじめに、現在使用している、遺伝子型I型(GI)およびIII型(GIII)の各々および両方のゲノムを検出可能なTaqManプライマー・プローブセット3セットを用いて、GI、GIIIおよびGV

の日本脳炎ウイルス株ゲノムに対する反応性を調べた。3セットいずれもGVウイルスを検出することが出来なかった(表2)。次に上記とは異なるセット3NCRを作製し、同様に反応性を調べたところ、3NCRはGI、GIII、GVいずれのウイルスゲノムも検出可能であることが明らかとなった(表2)。また、3NCRはデングウイルス、ジカウイルス、チクングニアウイルスゲノムには反応しないことが確かめられた。一方で、日本脳炎ウイルスに近縁なウエストナイルウイルスゲノムに反応することがわかった。この交差反応性による誤審を回避する方法として、広範なウエストナイルウイルスゲノム検出用セットWNV comを用いることを考えた。そこで、WNV comの日本脳炎ウイルスゲノムに対する反応性を調べた。WNV comも日本脳炎ウイルスゲノムに反応するが、その検出感度はウエストナイルウイルスゲノムに比べ顕著に低いことがわかった。

レファレンスとして各ウイルス遺伝子の陽性対照を調整し、RNAstableにて真空乾燥し、室温保存した。本年度は陽性対照の分与希望が宮城県、仙台市、新潟県、熊本県、静岡市、長崎市、浜松市、富山県、福岡県、千葉県地方衛生研究所からあり、各施設に陽性対照を分与した。

#### D. 考察

2010年以降、韓国では、それまで主に検出されていた遺伝子型とは異なるGVの日本脳炎ウイルスが検出されるようになり、さらにGVウイルスに感染した日本脳炎患者も発生している。GVウイルスについては、これまで大きな流行もなく、分布域が限られてきたこと、分離株も少ないなどから、その性状も不明な点が多い。現在までに日本国内で、GVウイルスは確認されていないが、国内に侵入する可能性は否定できない。そこで本研究では、国内への

GVウイルスの侵入に備え、GVウイルス検出法の確立を目指した。GVは他の遺伝子型とは進化的にやや遠い関係にあり、従来のゲノム検出系で検出可能かは不明であった。しかし本研究により、従来のGI、GIIIゲノム検出系ではGVゲノムは検出できないことが明らかとなった。そこで新たなプライマー・プローブセット3NCRを作製し、検討したところ、GI、GIIIだけでなく、GVゲノムも検出可能であった。しかし一方で、近縁ウイルスであるウエストナイルウイルスのゲノムとも交差反応することが分かった。そこで、3NCR単独で用いるのではなく、ウエストナイルウイルスゲノム用のセットWNV comも共用することにより、同定することとした。これにより日本脳炎ウイルスとウエストナイルウイルスを識別することは可能と考えるが、WNV comも弱いながら日本脳炎ウイルスに交差反応を示すことから、今後より特異性の高いセットの構築を検討する。

これまでに確立したアルボウイルスに対するジカウイルス、日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルス、ダニ媒介脳炎ウイルスに対する遺伝子検査法の見直しを行い、情報提供した。また分与を希望した各地衛研にレファレンスとして実験室検査用陽性対照を配布し、アルボウイルスに対する検査体制の整備を進めることができた。

#### E. 結論

これまでにアルボウイルスに対する遺伝子検査法の見直しを行い、情報提供を行った。また分与を希望した各地衛研に遺伝子検査用陽性対照を配布した。今後もアルボウイルス感染症レファレンスセンターを中心にアルボウイルス感染症の検査などについて情報共有を実施し、国内のアルボウイルスに対する検査体制の整備に努める。また、本研究において開発改良を進めてきた検査

法の共有を各地方衛生研究所や保健所あるいは検疫所とさらに進めるため、病原体検出マニュアルの改訂および作成を進める予定である。

F．健康危険情報

特記事項なし

G．研究発表

論文発表

1. Maeki T, Tajima S, Kyaw AK, Matsumoto F, Miura K, Yamashita A, Yoshikawa A, Negishi K, Noguchi Y, Tadokoro K, Abe K, Taruya J, Koh J, Ito H, Ikegaya A, Abe F, Wada M, Nishigata T, Ikeda M, Kato F, Taniguchi S, Nakayama E, Takasaki T, Morita K, Lim C.K., Saijo M. Comparison of Neutralizing Antibody Titers against Japanese Encephalitis Virus Genotype V Strain with Those against Genotype I and III Strains in the Sera of Japanese Encephalitis Patients in Japan in 2016. *Jpn J Infect Dis* 71:360-364,2018.
2. Tadokoro K, Ohta Y, Sato K, Maeki T, Sasaki R, Takahashi Y, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Lim C.K., Tajima S, Abe K. A Japanese Encephalitis Patient Presenting with Parkinsonism with Corresponding Laterality of Magnetic Resonance and Dopamine Transporter Imaging Findings. *Internal Med.* 57: 2243-2246,2018

学会発表

特記事項なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1．特許取得

特記事項なし

2．実用新案登録

特記事項なし

3．その他

特記事項なし

表1 日本脳炎ウイルスゲノムおよびウエストナイルウイルスゲノム検出用  
TaqManプライマー・プローブセット

Set	Primer	Probe
GI	JE1.3en1052s-1082: ATG GGA ATT AYT CAG CGC AAG T	JE1en1082pb: FAM-CTC AAG CAG CAA A-MGB
	JE1.3en1119c-1082: GGG AGC GTT TGG AGT TAC AGT AA	
GIII	JE1.3en1052s-1082: ATG GGA ATT AYT CAG CGC AAG T	JE3en1082pb: FAM-CCC AGG CGG CAA A-MGB
	JE3en1119c-1082 AGG AGC ATT GGG TGT TAC TGT AAA	
GI-III	JEen562-585: CTG GAY TGT GAR CCA AGG A	JEen585pb: FAM-ACT RAA CAC TG A AGC GT-MGB
	JEen623-585: GAH CCC ACG GTC ATG A	
3NCR	JENS5s269: GCC ACC GGA TAC TGG GTA GA	JENS5p294: FAM-CTG CCT GCG TC T CA-MGB
	JENS5r330.2: TGT TAA CCC AGT CCT CCT GG	
WNV com	WNVcommon.3451f: GGH TGT TGG TAT GGH ATG GA	WNV3538p: FAM-ATG ATT GAY CC T TTT CAG YTG GGC CTT CTG-TAMRA
	WNVcommon.3590r: TC CTG GGT GGC CAA GAA CAC	

表2 日本脳炎ウイルスゲノム検出用プライマー・プローブセットの検討結果

Virus/ genotype	Strain	Primer-probe set			
		GI	GIII	GI-GIII	3NCR
JEV/GI	Hiroshima/46 /1998	+	-	+	+
	Mie/41/2002	+	-	+	+
	Mie/51/2005	+	-	+	+
JEV/GIII	JaTH160	-	+	+	+
	JaTAn1/75	-	+	+	+
	JaTAn1/90	-	+	+	+
JEV/GV	Muar	-	-	-	+
	rJEV-E <sup>XZ0934</sup> - M41	-	-	-	+
DENV1,2,3,4		NT	NT	NT	-
ZIKV		NT	NT	NT	-
WNV		NT	NT	NT	+
CHIKV		NT	NT	NT	-

+: 検出可、 -: 検出不能、NT: 未試験

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書

リケッチア・レファレンスセンターの2018年度活動

研究分担者 安藤秀二 国立感染症研究所ウイルス第一部 室長

研究協力者 鈴木理恵 福島県衛生研究所  
福田 現 青森県環境保健センター  
平良雅克 千葉県衛生研究所  
新開敬行 東京都健康安全研究センター  
赤地重宏 三重県保健環境研究所  
名古屋真由美, 佐賀由美子 富山県衛生研究所  
寺嶋文男 和歌山県環境衛生研究センター  
近平雅嗣 兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター  
木田浩司, 岸本寿男 岡山県環境保健センター  
島津幸枝 広島県立総合技術研究所保健環境センター  
戸梶彰彦 高知県衛生研究所  
御供田睦代, 山本真美 鹿児島県環境保健センター  
佐藤寛子 秋田県健康環境センター  
大橋典男, 川森文彦 静岡県立大学

研究要旨 リケッチア・レファレンスセンターの活動として評価検討を行ってきたDuplex Real time PCR系について公開し、既存の検査系とともにリケッチア関連実験室診断の体系化を実施した。情報発信、情報共有とともに、遺伝子診断のスクリーニング系に関しては非特異的な偽陽性などの課題について情報が収集され、次の課題として検討を開始した。

#### A．研究目的

つつが虫病，日本紅斑熱などリケッチア症は，国内感染患者が多数報告され，死亡例，重症化例もいまだ発生する。つつが虫病は発生時期や地域が血清型によって異なり，診断用抗原の選択など地域状況に即した対応が必要となる。またリケッチア症は，BSL3を要する取扱い，特定病原体指定などから，検査担当者の異動に伴う変更を行い難い。地方衛生研究所を中心とした地域，全国ラボネットワーク構築方法の検討することは，臨床に即したりケッチア症の迅速対応と情報発信が可能で，患者 QOL に資することになる。

本研究では，リケッチア・レファレンスセンターの活動を通じ，リケッチア症の診断と病原体サーベイランスに必要となる実験室診断系の質的標準化，疫学情報の発信，相互信頼と連携，機能強化を目的とする。

#### B．研究方法

##### 1. リケッチア症実験室診断の体系化

前年度までに開発，評価を行ってきた紅斑熱群リケッチア症とつつが虫病的 Duplex Real time PCR をスクリーニング系とし，既報の遺伝子検出法，血清診断法等を組み合わせた体系的なリケッチア症の実験室診断法の構築を行った。さらに，次項のレファレンスセンター担当者との情報交換の中で，診断系の問題，課題の抽出を試みた。

##### 2. レファレンスセンター担当者のスキルアップと情報交換

センター会議，ブロック会議等を通じ，各所の問題点ならびに情報交換などにより，担当者の相互連携とお互いの顔が見えるつながりの構築・維持を図った。

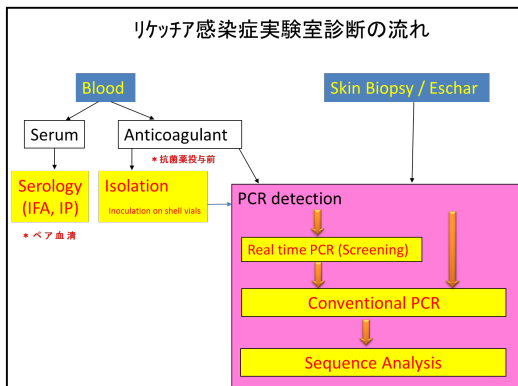
(倫理面からの配慮について)

本年度においては、倫理面への配慮は不要である。

## C. 研究結果

### 1. リケッチア症実験室診断の体系化

図に示すように、遺伝子検出系におけるスクリーニング系ならび確定方法、既存の血清診断法のフローを示し、各所の地方衛生研究所において実施が始められた。あわせて、一部の地方衛生研究所で実施された評価段階よりより多数の臨床検体に適用することにより課題の洗い出しを進め、各検出系の非特異等と考えられるケースや、表在菌との反応などいくつかの課題もスクリーニング系において報告された。



### 2. レファレンスセンター担当者のスキルアップと情報交換

レファレンスセンター会議、研究会、研修会を通じ、全国とそれぞれの地域の発生状況情報の共有、他のダニ媒介性感染症との類症鑑別の問題点等の情報交換を行った。また、臨床現場と直結する地方衛生研究所のリケッチア検査対応の情報更新の準備を行った。

## D. 考察

リケッチア症の実験室診断系の体系を再

構築し、日本紅斑熱を含む紅斑熱群リケッチア症とつつか虫病の Duplex Real time PCR をスクリーニング系とし、既報の遺伝子検出法、血清診断法等が各所で実施された。実施とともにレファレンスセンター担当者との情報交換の中で、診断系の問題、課題の抽出を試みた。非特異と考えられるケースや、表在菌との反応などいくつかの課題もスクリーニング系において報告されたが、急性期検体を検査材料としたリケッチア症の遺伝子検出系では、検体中のリケッチア遺伝子が極めて少ないこと、抗菌薬投与前でも血液中では極めて短期間しか検出しえないことが従来より分かっており、またスクリーニング系で使用した 16S rRNA を標的とした検出系の場合、一般に非特異が出やすいともされていることから、報告された問題課題を共有し、あくまでもスクリーニング系という意味で、簡便性のメリットが勝ると考える。近年、国内のリケッチア症は、*Rickettsia japonica* による日本紅斑熱や *Orientia tsutsugamushi* によるつつか虫病のみならず、その多様性が *R. heilongjiangensis*, *R. tamurae*, *R. helvetica* など多岐にわたることが明らかになってきている。また輸入感染症として国内にないリケッチア症も増えている。それらを取りこぼしなく診断し、適切な治療につながるような情報を現場に提供するうえでもメリットがあると考えている。実際、海外でも症例が少なく、症例として明確に確立しておらずまだ十分な検討が難しい紅斑熱群リケッチア症の可能性を示す症例もスクリーニング系から浮かび上がってきており、現在詳細な検討が進められている。

## E. 結論

ブロックの地方衛生研究所によるリケッ



チア・レファレンスセンターの目的は、標準株、分離株の維持（リスク分散）、診断用抗原並びに PCR 陽性コントロールの分担作製と供給、実験室診断技術の相互評価（技術の維持）、新規診断法等の相互評価（標準化）、疫学情報、診断情報の収集・分析と共有、緊急時のバックアップ体制、検査マニュアルの作成、改訂、検査技術の研修、地域ごとの課題対応（調査、特定ツールの検討）、その他（個々の担当者のスキルアップ）等が挙げられる。その維持の仕方についてもさらに検討していく必要がある。

また近年、国内でも SFTS をはじめ複数のダニ媒介感染症が報告され、輸入症例でもデング熱をはじめとする様々な節足動物媒介感染症が報告される。リケッチア症はこれらの疾患との鑑別も重要であり、特定の疾患にとらわれず適切な診断が遅滞なく行われるようより網羅的な診断体制が現場で構築できるよう情報発信においても一層の検討が求められている。

#### F．健康危険情報

レファレンスセンターを中心に、リケッチア症に関する情報発信を試みるも、死亡例が発生している。迅速な治療につながる情報発信の難しさが示されている。

#### G．研究発表 論文発表

1. Fumihiko Kawamori, Yukie Shimazu, Hiroko Sato, Naota Monma, Asaka Ikegaya, Seigo Yamamoto, Hiromi Fujita, Hiroshi Morita, Yukiko Tamaki, Hongru Su, Masahiko Shimada, Naoya Takamoto, Yuko Shimamura, Shuichi Masuda, Shuji

Ando, and Norio Ohashi : Evaluation of Diagnostic Assay for Rickettsioses Using Duplex Real-Time PCR in Multiple Laboratories in Japan. Jpn J Infect Dis. 2018 Jul 24; 71(4): 267-273.

2. 安藤秀二：つつが虫病とは．新薬と臨床，67(10):70-74(1246-1250)，2018年
3. 安藤秀二：マダニ媒介性の日本紅斑熱と紅斑熱群リケッチア症．人と動物の共通感染症研究会ニューズレター，17: 9-12，2018年
4. 佐藤寛子，村井博宜，石田晋之介，藤田博己，安藤匡子，安藤秀二：秋田県のマダニ刺咬3症例における紅斑熱群リケッチア感染の検索．衛生動物学雑誌．69(2)：49-54，2018年
5. 佐藤（大久保）梢，高野愛，高娃，安藤秀二，川端寛樹：ダニ媒介性感染症-国内に常在する感染症を主に-．衛生動物学会誌（in press）

#### 学会発表

1. 佐藤優貴子，Putu Eka Sudaryatma，桐野有美，山本正悟，安藤秀二，後藤義孝，岡林環樹：宮崎県で採集されたマダニと野生動物からの重症熱性血小板減少症候群ウイルスの分離，第67回九州地区獣医師大会並びに平成30年度獣医学術九州地区学会，2018年10月14日，福岡市
2. 桐野有美，野町太郎，山本正悟，安藤秀二，岡林環樹：宮崎県の野生動物における重症熱性血小板減少症候群（SFTS）ウイルス感染状況調査，第1回SFTS研究会，2018年9月8-9日，東京都

H . 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む。 )

- 1 . 特許取得  
該当なし
- 2 . 実用新案登録  
該当なし
- 3 . その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書  
エンテロウイルスのレファレンスに関する研究

研究分担者 吉田弘 国立感染症研究所 ウイルス第二部

研究協力者 松岡由美子 熊本市環境総合センター  
濱崎光宏 福岡県保健環境研究所  
エンテロウイルスレファレンスセンター：  
福島県衛生研究所、神奈川県衛生研究所、愛知県衛生研究所、  
大阪健康安全基盤研究所、愛媛県立衛生環境研究所、  
福岡県保健環境研究所  
地方衛生研究所全国協議会九州支部  
福岡県保健環境研究所、北九州市保健環境研究所、  
佐賀県衛生薬業センター、大分県衛生環境研究センター、  
長崎市保健環境試験所、熊本県保健環境科学研究所、  
長崎県環境保健研究センター、宮崎県衛生環境研究所、  
鹿児島県環境保健センター、沖縄県衛生環境研究所

研究要旨 感染症検査における検査プロセスの改善を目的とした技術管理手法の導入には、研修メソッド等の開発が課題である。今般、病原体検査で汎用する塩基配列解析の質確保を目的とした評価指標の検討を行い、技術管理研修法の実証的検討を行った。塩基配列解析装置の validation に用いる評価指標(標準品で測定したメーカー推奨値)は、多施設間における装置の稼働状況のを把握するために有用であった。また内部精度管理用の評価項目として利用可能なことを示した。そして評価指標の知識をブラッシュアップするためグループワークによる技術管理研修は有用であった。持続性の観点から、汎用性の有る基盤技術に関する技術管理研修は、比較的小規模な支部単位で取り組むことが望ましいと考えられるが、具体的な運営方法について今後とも検討していく必要がある。

#### A. 研究目的

改正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(以下改正感染症法)は平成 28 年4月1日に完全施行された。改正感染症法では病原体検査に法的な根拠が付与されるとともに、検査結果に一定の信頼性が求められる。

具体的な内容に関しては、厚生労働省健康局結核感染症課長通知「検査施設における病原体等検査の業務管理要領」(平成 27 年 11 月 17 日付、健感発 1117 第2号)の中で、各検査施設の実情に併せた標準作業書(SOP)、

質マネジメントシステム(quality management system: QMS)関連文書等の各種技術管理文書の作成が規定されている。しかし地方衛生研究所(地衛研)には、これまで技術管理のノウハウは十分に蓄積されていない実情がある。

他方、全国の地衛研と国立感染症研究所の間には4半世紀以上にわたる検査技術に関する各病原体検査のレファレンスネットワーク活動が存在する。このように既存のインフラストラクチャーを活用し、検査の質を確保すべく、実技研修、内部精度管理(internal quality control: IQC)手法、外部精度評価(external

quality assessment: EQA)、といった管理技術の検討、情報共有を促進し、地衛研間で検査技術の均てん化を図ることが適当と考えられる。

本研究では1年目はエンテロウイルスレファレンスセンターのコアキャパシティとして、レファレンス標準品の分与法、2類感染症であるポリオウイルス検査の信頼性確保のための実技研修、エンテロウイルスレファレンスセンターを活用し、ポリオにも応用可能な手足口病検査のEQA導入の検討を行った。

2年目はエンテロウイルスレファレンスセンター6カ所を含む12カ所の地衛研の協力を得てEQAの実施（エンテロウイルスPCR検査法の検出感度と同定に用いる塩基配列解析結果の施設間比較調査）、技術管理研修ツールとして活用する目的で検査のトラブルシューティングを取りまとめた事例集の作成を行った。

手足口病検査にかかわるEQAの結果より、標準品を用いて塩基配列解析装置(DNAシーケンサー)の稼働状況をベースラインとして把握した上で施設間の塩基配列データを比較する必要性があること、かつ配列データの評価のために客観的な指標が必要なこと、そして配列解析時のヒューマンエラー等を予防するために技術管理研修の必要性が認められた。

感染症検査における従来の研修は実技研修を主体としているが、ヒューマンエラーの低減等、検査プロセスの改善を目的とした技術管理手法の導入には、研修メソッド、資料等ツール、講師の確保等、新たに開発・検討していくことが課題である。

3年目の研究では病原体検査における共通の基盤技術として、DNAシーケンサーを用いる塩基配列解析について技術管理研修のメソッド開発を最終目標とした。メソッド開発にあたり地方衛生研究所全国協議会(地全協)九

州支部の協力を得て、DNAシーケンサーの稼働状況についてベースライン調査を実施し、塩基配列の質評価指標を検討した。そして、配列解析時に起こりうるヒューマンエラーを予防するための技術管理研修について実証的検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. DNAシーケンサーの適正利用を目的とした技術管理研修の企画

地方衛生研究所全国協議会九州支部(熊本市環境総合センター)からの協力により、平成30年度地域保健総合推進事業(地域レファレンスセンター連絡会議)との連携のもと、DNAシーケンサーに係る技術管理研修を企画した。

### 2. ベースライン調査を踏まえた塩基配列の質評価指標の検討

- 九州支部内の地衛研にDNAシーケンサー用の動作確認用標準試薬(sequencing standards)、を送付(2018年8月)。10施設の協力を得て、標準品を用いた解析データを収集し稼働状況を分析した。
- 収集した10施設分のデータは機種、キャピラリーの種類、ランモジュール等、解析条件毎に分類し、結果の比較を行った。次に、塩基配列の質に影響を及ぼす要因を抽出、重点的に管理すべき項目を検討した。

### 3. 技術管理研修メソッドの実証的検討

- 塩基配列の質に影響を及ぼす要因のうち2で明らかにした重点管理項目を用いて、グループワークによる机上演習用課題を作成した。
- グループワークは、ファシリテーターの進行の下、ブレインストーミングにより塩基配列解析時に生じるヒューマンエラーの

予防を目的とした管理用特性要因分析の机上演習とした。

- ファシリテーターはあらかじめ特性要因分析についてToT(講師用研修)を実施した(平成29年度地域保健総合推進事業地域レファレンスセンター連絡会議)。

#### 4.技術管理研修の評価

- 技術管理研修実施後、事後アンケートにより参加者より研修内容の評価を行った。

### C.研究結果

#### 1.技術管理研修、及びベースライン調査への参加

- 技術管理研修には九州支部内の12施設はすべて参加。ただし研修前のベースライン調査への参加数は当初11カ所であったが、最終的に10カ所になった(1カ所が取り下げ)。

#### 2.ベースライン調査を踏まえた塩基配列の質評価指標の検討

- 病原体検査では、塩基配列の質について、波形データ及び配列データの目視確認により担保していることが多い。他方、メーカーによる機器のvalidationは標準品(sequencing standards)を測定し、あらかじめ定められた指標(QV値、CRL、トレーススコア、シグナル値等)により評価を行う。これらの測定結果は技術レポートとして保守を依頼した検査室に報告するが、日常の検査で活用することは稀である。
- 前年度に実施した手足口病検査のEQAでは送付試料の塩基配列(波形データ)を定性的に評価するため、施設間の機器稼働状況あるいは解析技術を客観的に比較評価することが困難であった。上記の評価指標を活用すれば、異なる機種、動作環境でもランモジュール、キャピラリ

ー、ポリマー等の組み合わせにより、評価指標を設定可能である(図1)。

- 本年度研究では、あらかじめ安定性を確認した同一ロット標準品を送付し各施設の測定結果を比較することで、多施設間の機器の稼働状況を客観的に把握することが可能であることを示した。

#### 3.シークエンス解析結果を踏まえた技術管理研修モソッドの実証的検討

##### 1)シークエンス結果に影響を及ぼした主な要因

- 各施設において標準品を用いて解析した塩基配列データ(ab1ファイル:生データ)を分析したところ、同一測定装置を使用の場合でも施設間で解析結果にばらつきが見られた。
- 10施設間で見られたばらつきの主な要因は、測定ログの分析により、消耗品(ポリマー、キャピラリー)の交換時期、方法(ランモジュールの選択)と推察された。そして、これらの要因が単独あるいは複数関連し、波形の蛍光シグナル強度、QV値、CRL等の評価指標に影響を及ぼしており、その結果、キャピラリー間の結果のばらつき、また施設間では同一機種間の測定結果のばらつきに影響を及ぼしていることが推察された(図2)。
- このように多施設間の塩基配列の質評価の結果、複数の要因が関連していることが明らかになった。このため、DNAシークエンスの日常の精度管理にも評価指標を用いることが適当であると考えられた。
- しかしこれらの指標は、検査担当者間で十分に普及していないと考えられ、塩基配列解析の質評価法について研修(講義等)等による継続的なフォローアップの必要性が認められた。

## 2) 技術管理研修メソッドの実証的検討

- 今年度研究で実施した多施設間のデータ解析結果より、予防すべき主な要因として、消耗品の質、方法の選択が重点的に管理すべき事項として明らかになった。これらの共通因子を含む演習用課題を作成し、グループワークによる研修に用いた。
- 研修では作成した課題について、3-4 名を 1 グループとし、ファシリテーター進行の下グループワークを 75 分間実施した。各班の発表は 10 分とした。
- ブレインストーミングにより課題の特性(結果)を方法、機器、試薬・消耗品、人、環境、検体、の大要因に分類。各要因に含まれる事項を中分類、中分類した要因について解決法、実施のための手段、検証法について結果を取りまとめる机上演習を実施した。特性要因分析は、予防を目的とし網羅的に要因を推定するため管理用特性要因分析を行うこととした。ブレインストーミングにより得られた要因を方法、機器、試薬・消耗品、人、環境、検体、の要因に分類し、各要因について解決法、実施のための手段、検証法について結果を取りまとめて、グループ発表を行った(図 3)。

## 4. 技術管理研修の評価

- 事後アンケートにより、DNA シークエンサーの操作方法は施設内 OJT による習得していることが多数であることを示したが、ベースライン調査の結果は、機器の操作方法のみならず、データ評価の方法、解決法など技術管理の知識、手法を更にブラッシュアップする必要性が認められた。
- グループワークを通じ標準品、標準試薬を用いた解析装置の日常点検による動作

確認の必要性は参加者間で共通認識が得られたと考えられた。

- 少人数のブレインストーミングは参加者間で多様な意見交換できるため、検査担当者間の人的ネットワーク維持に一定の効果が期待される回答を得た。

## D. 考察

- エンテロウイルス検査に限らず共通の基盤技術として、DNA シークエンサーを用いた病原体検査が普及しているが、結果の質については定性的な確認であることが多い。このため、客観的な指標に基づき塩基配列の質評価を行う必要がある。
- ただし、病原体の検査結果は感染症法の類型に基づいた行政対応をとることが想定されており、検査の質のレベルは地衛研の検査体制に合わせた柔軟性をもって設定することが有用である。
- 一方、検査の質を確保するため 4 半世紀以上前より各病原体検査のレファレンスネットワーク活動が存在する。このように既存のインフラストラクチャーを活用し、加えて検査の質を確保すべく、QMS の導入、施設間の情報共有を促進し、検査技術の均てん化を図ることが適当と考えられる。
- 今般、疾患横断的な基盤技術として塩基配列解析に焦点を当てた。そして質評価手法の検討、塩基配列解析時に起こりうるヒューマンエラー等予防に対して技術管理研修メソッドの検討、実施、評価を行い一定の効果を認めた。一方、経験豊富な職員の退職、異動などの事由により施設内 OJT の実施は、施設間で状況は大きく異なる。九州支部の事例で示したように、共通の基盤技術(塩基配列解析、PCR 手法等)に関しては、地域支部単位で様々な機会を活用しつつ、ヒューマン

エラー等予防に向けた技術管理研修等の取り組みを行うことが望まれる。

E. 結論

感染症検査における検査プロセスの改善を目的とした技術管理手法の導入には、研修メソッド等の開発が課題である。今般、病原体検査で汎用する塩基配列解析の質確保を目的とした評価指標の検討を行い、技術管理研修法の実証的検討を行った。DNA シークエンサーの validation に用いる評価指標(標準品で測定したメーカー推奨値)は、多施設間における装置の稼働状況を把握するために有用であった。また内部精度管理用の評価項目として利用可能なこと示した。そして評価指標の知識をブラッシュアップするためグループワークによる技術管理研修は有用であった。持続性の観点から、汎用性の有る基盤技術に関する技術管理研修は、比較的小規模な支部単位で取り組むことが望ましいと考えられるが、具体的な運営方法について今後とも検討していく必要性がある。

F. 健康危険情報  
該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. 吉田弘 ポリオ根絶計画の最終段階と環境水サーベイランスの意義 日本小児科医学会会報.55:124-127、2018
2. 後藤明子、筒井理華、高橋雅輝、北川和寛、堀田千恵美、小澤広規、板持雅恵、大沼正行、西澤佳奈子、葛口剛、伊藤雅、中田恵子、三好龍也、中野守、濱島洋介、磯田美穂子、吉富秀亮、諸石早苗、吉田弘。平成 28 年度ポリオ環境水サーベイランス(感染症流行予測調査事業および調査研究)にて検出されたエンテロウイル

スについて.病原体検出情報. 39:67-69、2018

3. 吉田弘. 海外における無菌性髄膜炎等を対象とした病原体サーベイランスの動向. 病原体検出情報.39:101-102、2018

学会発表

1. 吉田弘. 手足口病に関する外部精度管理調査結果について. 平成 30 年度地域保健総合推進事業 地全協九州支部地域レファレンスセンター連絡会議.10 月 2-3 日、2018 年、熊本市
2. 吉田弘、後藤明子、筒井理華、堀田千恵美、小澤広規、西澤佳奈子、濱島洋介. わが国の環境水サーベイランスにて検出されたエンテロウイルス(2013-16 年). 第 77 回日本公衆衛生学会総会. 10 月 24-26 日、2018 年、郡山
3. 後藤明子、吉田弘. 北海道における抗ポリオウイルス中和抗体保有状況調査(2011 年~2017 年)第 77 回日本公衆衛生学会総会. 10 月 24-26 日、2018 年、郡山
4. 小澤広規、吉田弘. 横浜市における環境サーベイランスで分離されたエンテロウイルスの動向. 第 77 回日本公衆衛生学会総会. 10 月 24-26 日、2018 年、郡山
5. 西澤佳奈子、吉田弘. 長野県における環境水のエンテロウイルスサーベイランス. 第 77 回日本公衆衛生学会総会. 10 月 24-26 日、2018 年、郡山
6. 濱島洋介、寺嶋文男、吉田弘. 和歌山県における環境水サーベイランスで 検出された腸管系ウイルスについて. 第 77 回日本公衆衛生学会総会. 10 月 24-26 日、2018 年、郡山
7. 堀田千恵美、吉田弘. 環境水サーベイランスと感染症発生動向調査事業におけるエンテロウイルス属の検出状況. 第 77 回

- 日本公衆衛生学会総会. 10月24-26日、2018年、郡山
8. 松岡由美子、吉田弘. 熊本市環境総合センターにおける検査の質確保について. 第77回日本公衆衛生学会総会. 10月24-26日、2018年、郡山
9. 吉田弘. 手足口病に関する外部精度管理調査結果について. 平成30年度地域保健総合推進事業地全協中国四国支部地域レファレンスセンター連絡会議. 11月15日、2018年、岡山市
10. 松岡由美子、岩永貴代、杉谷和加奈、小畑裕子、西澤香織、近藤芳樹、芦塚由紀、濱崎光宏、丸山浩幸、橘実里、堤陽子、林徹、島崎裕子、松本一俊、八尋俊輔、酒井崇、深澤未来、松本文昭、松浦裕、濱田結花、御供田睦代、久場由真仁、大友麗、吉田弘. 地方衛生研究所全国協議会九州ブロック内における遺伝子解析装置に関する技術管理研修について. 第32回公衆衛生情報研究協議会研究会、1月24-25日、2019年、岡山市
11. 大友麗、吉田弘. 地方衛生研究所全国協議会地方衛生研究所全国協議会中国四国ブロック内における信頼性確保に関する取組について 第32回公衆衛生情報研究協議会研究会、1月24-25日、2019年、岡山市
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
技術管理研修用資料作成
1. 金成篤子、濱崎光宏、松岡由美子、吉田弘 「病原体等検査における信頼性確保の事例集」(平成30年6月)  
分担研究報告書
2. 調恒明、江原勇登、大友麗、貞升健志、高橋雅輝、竹内道子、筒井理華、豊嶋千俊、濱崎光宏、松岡由美子、横井一、吉田弘 「感染症法に基づく病原体等検査に関わる信頼性確保部門担当者向け研修ガイドラインの検討」(平成31年3月)



図 1 塩基配列の質評価の指標

Sequencing standardを各モジュール/装置で測定したときメーカーが推奨する評価の基準

QV20			
参加施設の装置とモジュールの組み合わせ	3500/3500xl (KB 1.4.1.8)	3130/3130xl (KB 1.4.0)	その他 (KB 1.2) (KB 1.4.2.4)
RapidSeq36_POP7_1		600bp	
FastSeq50_POP7_1		700bp	
StdSeq50_POP7	≧ 850bp		
BDxStdSeq50_POP7	≧ 850bp		
LongSeq			800bp
Standard sequencing			600bp

- QV20値が各機種、ランモジュールにより上記を満たすこと
- シグナル強度が推奨強度
- 波形が**単一ピークでかつキャピラリー間でトレイススコア、QV20+、CRLまたはL O Rのばらつきが少ないこと**

図 2 塩基配列解析結果に影響を及ぼした主な要因

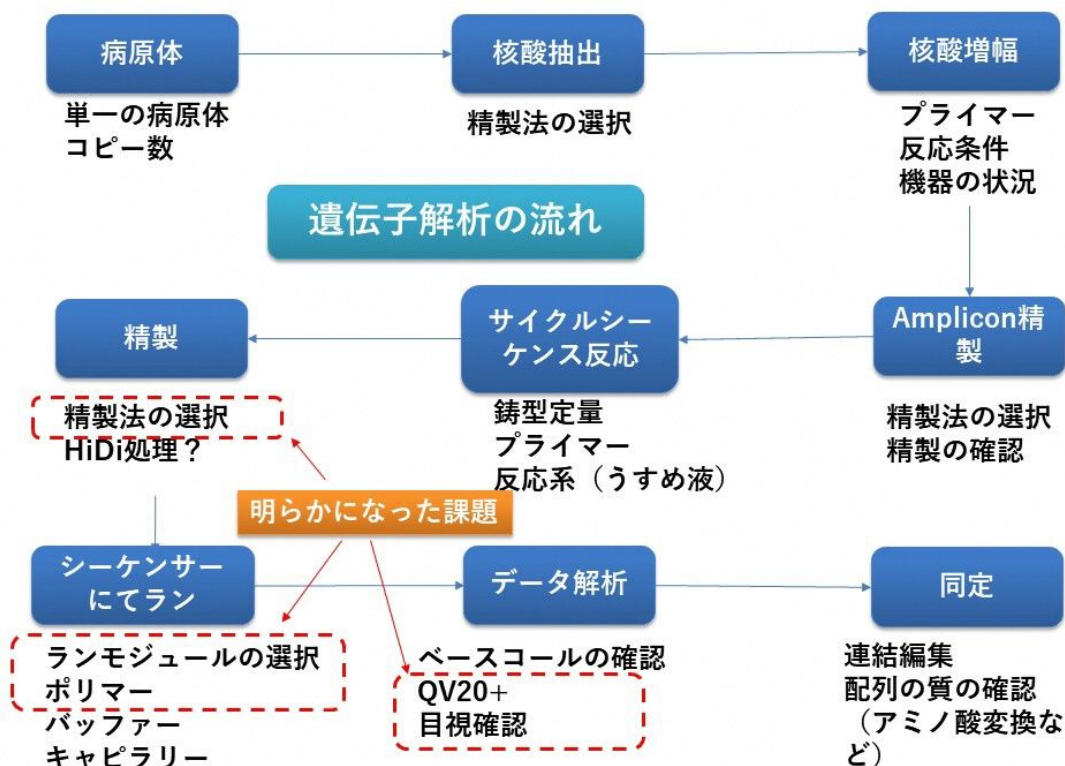


図3 技術管理研修メソッドの検討

技術管理研修メソッドの検討

H29-30年度地域保健総合推進事業と連携  
熊本市環境総合センターとの共同研究

DNAシーケンサーの適正利用を目的とした技術管理研修の試行（平成30年10月）



検査上の問題点について特性要因分析（管理用）をグループワークで実施

問題点の洗い出し（粗→細）、解決法、実施方法、検証方法をブレインストーミング  
方式で討議

各種SOP、QMS関連文書（施行規則7条の三第8項関連）に含めるべき項目の検討

事後アンケート結果

課題、問題点、解決法を共有する点で一定の効果→業務管理要領との紐づけ

実施上の考慮点

進行役（ファシリテーター）の育成と確保

運営と教材開発

討議用教材の開発（事例集）

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書

麻疹検査診断ラボラトリーネットワークの維持、改善に関する研究

研究分担者 森 嘉生 国立感染症研究所 ウイルス第三部第二室長

研究協力者 關 文緒 国立感染症研究所 ウイルス第三部 主任研究官

研究要旨 麻疹および風疹は天然痘、ポリオに続きWHOが排除を目指している感染症であり、各症例数を一定数以下にする事とともに、検査診断によるサーベイランス体制の確立や検出されたウイルス株の鑑別が求められている。本研究では収集された麻疹風疹ウイルスの遺伝子配列の他の自治体への提供に関する検討を行った。その結果、多くの自治体において条件付きで開示を求める意見が多かったため、地方衛生研究所全国協議会ならびに厚生労働省結核感染症課の了承のもと麻疹ウイルス遺伝子配列の情報開示の運用を開始した。昨年度までに作成した麻疹、風疹遺伝子検査用の参照RNAについて評価を行い、使用に問題がないことを確認した。また、地方衛生研究所における2018年の検査状況を把握するため、アンケートにより検査実績を調査した。麻疹風疹検査数の総数が2017年から大幅に増加していたが、風しんに関する特定感染症予防指針の改定によるサーベイランス体制の強化と麻疹風疹の流行によるものと考えられる。

#### A．研究目的

麻疹および風疹はWHOが排除を目指している感染症である。麻疹および風疹の排除は「優れたサーベイランス体制が存在する特定の地域において、1年間以上継続して伝播した麻疹(風疹)ウイルスが存在しないこと」と定義されており、排除認定を受けるためには、各症例数を一定数以下にする事とともに、検査診断によるサーベイランス体制の確立や検出されたウイルス株の鑑別が求められている。日本ではこれに対応するために、麻疹については平成24年12月に「麻しんに関する特定感染症予防指針」を、風疹については平成29年12月に「風しんに関する特定感染症予防指針」を改定し、各疑い例に対し、原則として全例にIgM抗体検査等の血清学的検査の実施を求めると共に、地方衛生研究所においてウイルス遺伝子の検出による病原体検査の実施を求めようになった。麻疹については平成27年にWHO西太平洋地域から排除認定をうけることに、このことが大いに貢献した。地方衛生研究所からNESIDを介して国立感

染症研究所に麻疹および風疹ウイルス遺伝子配列情報が収集され、国内でのウイルスの伝播状況の解析が行われる。遺伝子型情報等は病原微生物検出情報(IASR)の速報、月報等で公開されるが、遺伝子配列情報については登録した自治体以外に公開されることはなかった。しかし、広域の流行状況を即座に把握するために、他の自治体が解析した遺伝子配列情報の提供を希望する声が増えてきた。そのため地方衛生研究所全国協議会感染症対策部会での検討を元に検討を行った。

これまでに地方衛生研究所における遺伝子検査に使用する参照RNAを整備し、配布を行っている。麻疹の参照RNAはコンベンショナルRT-PCRとリアルタイムRT-PCRで別々の参照RNAを用いなければならず、現場より改善の声が挙がっている。風疹の参照RNAは、遺伝子検出用コンベンショナルRT-PCR法の標的領域には外来の挿入配列があり、増幅産物のサイズで検体由来増幅産物と見分けることができ、参照RNAからのコンタミネーションの防止

に役立っている。しかし、遺伝子型決定領域の標的部位については挿入配列を加えておらず、参照RNAからのコンタミネーションの判別は遺伝子配列を確認するまで不可能である。そのため、新規参照RNAの開発ならびに配布準備を行った。

さらに検査診断体制の維持、改善する事を目的に、地衛研への検査実績の調査、遺伝子検査法の参照RNAの配布を行なった。

## B . 研究方法

### 1. 収集された麻疹風疹ウイルスの遺伝子配列の他の自治体への提供に関する検討

地方衛生研究所全国協議会感染症対策部会において、収集された麻疹風疹ウイルスの遺伝子配列を感染研が他の自治体への提供を行うことについて、検討を行っていただき、その結果を踏まえて提供方法について検討を行った。

### 2. 麻疹および風疹ウイルス遺伝子検査に用いる参照 RNA の改良

麻疹ウイルス RT-PCR 用のプライマー、プローブの認識部位と重ならないように外来遺伝子を参照 RNA に挿入し、問題なく検出可能か検討した。また風疹ウイルス遺伝子型決定領域にプライマー認識部位と重ならないように外来遺伝子を挿入するように合成したプラスミド DNA から RNA を転写合成し、問題なく使用できるかを検討した。

### 3. 地方衛生研究所の麻疹および風疹ウイルス遺伝子検査実施状況

麻疹・風疹レファレンスセンターを通じて、全国 76 地衛研にアンケートを実施し、2018 年における麻疹・風疹ウイルス遺伝子検査の実施状況を調査した。調査内容は 検査症例数、遺伝子検査症例数、検査陽性症例数、遺伝子型解析の結果等である。

## C . 研究結果

### 1. 収集された麻疹風疹ウイルスの遺伝子配列の他の自治体への提供に関する検討

地方衛生研究所全国協議会感染症対策部会において全国地方衛生研究所を対象に意見照会をおこなった。66%の地方衛生研究所が「広域の流行状況を即座に把握するために、他の自治体が解析した麻疹風疹ウイルス遺伝子配列情報の開示を希望」していることが明らかになった。他自治体に麻疹風疹ウイルス遺伝子配列情報を提供できるかについては67%が提供可能と回答し、「提供できない」とした地方衛生研究所はなかった。提供の条件案として提示した「他自治体からの共有情報は、貴自治体内で発生した麻疹・風疹の流行(伝播経路)調査・把握の目的のために貴自治体内でのみ使用できる。貴施設が、一般に公開されるウェブサイト、冊子(報告書)、学会・論文発表等に使用する場合には、情報提供元の自治体(地衛研)の承諾が必要である。」については、69%が同意した。これらの意見を踏まえ、感染研に収集された麻疹ウイルス遺伝子配列情報について、1)自治体内の使用に限り使用し、2)一般公開する場合には遺伝子配列情報を提供した地衛研の承諾が必要であることを条件に、求めに応じてウイルス株の「遺伝子配列」、「検体採取日」、「検出自治体名」、「(依頼があれば)系統樹」を提供することとした。本件は厚生労働省結核感染症課の承諾を受けたのち、地方衛生研究所全国協議会感染症対策部会を通じて、全国の地方衛生研究所に連絡された。

### 2. 麻疹および風疹ウイルス遺伝子検査に用いる参照 RNA の改良

昨年度までにコンベンショナル RT-PCR とリアルタイム RT-PCR で両方に使用できる様な新規麻疹参照 RNA の構築をおこなった。これが問題なく使用できるかの検討を行い、リアル

タイム RT-PCR では既存参照 RNA と同等の増幅効率を示し、さらにコンベンショナル RT-PCR では増幅産物が野外株由来の増幅産物より大きくなることを確認できた。また、遺伝子検出用コンベンショナル RT-PCR 法による増幅産物が野外株由来の増幅産物より大きくなるような新規風疹参照 RNA についても昨年度までに構築できていたが、今年度はこれをリアルタイム RT-PCR と同等に測定できることを確認した。さらに既存風疹参照 RNA は全国配布の際、凍結状態で送付していたが、これを RNAstable 試薬により、乾燥状態で常温輸送が可能ないようにした。これを一部のレファレンスセンターに送付し、常温輸送による劣化が起きないことを確認した。これらのことから、麻疹風疹の新規参照 RNA がそれぞれ作成でき、配布可能な状況が整えることができた。

### 3. 地衛生研究所の麻疹および風疹ウイルス遺伝子検査実施状況

全国 76 の地衛研において、2018 年に麻疹の検査が行われた症例数は 6,251 症例であった。そのうち、麻疹検査が陽性であった症例数は 328 症例（5.2%）であった。269 症例で遺伝子型解析が試みられ、228 症例（84.8%）で遺伝子型の決定ができた。そのうち、遺伝子型 D4 の麻疹ウイルスが 26 症例から、遺伝子型 D8 の麻疹ウイルスが 119 症例から、遺伝子型 B3 の麻疹ウイルスが 32 症例から検出された。またワクチン株である遺伝子型 A が 52 症例から検出された（表 1）。同様に風疹の検査が行われた症例数は 6,110 症例であった。そのうち、風疹検査が陽性であった症例数は 1,859 症例（30.4%）であった。1,616 症例で遺伝子型解析が試みられ、1,339 症例（82.9%）で遺伝子型の決定ができた。そのうち、遺伝子型 2B の風疹ウイルスは 7 症例から、遺伝子型 1E の風疹ウイルスは 1,309 症例から

検出された。またワクチン株である遺伝子型 1a は 21 症例から検出された（表 2）。

2018 年の検査症例数は麻疹風疹ともに 2017 年の検査症例数（麻疹 1,516 症例、風疹 706 症例。ただし遺伝子検査のみを集計）より大幅に増加していた。

### D. 考察

麻疹風疹症例が 1 例でも発生したら積極的疫学調査を行うことが各特定感染症予防指針において求められている。麻疹風疹は感染性が高く、しばしば複数の自治体に渡って流行が拡大することがある。ウイルスの遺伝子配列情報はウイルス伝播を追跡する上で非常に有用な情報であるが、これまで収集された情報の開示は行われてこなかった。今回の研究により、麻疹ウイルスの遺伝子情報を自治体間で共有する方法を構築でき、より迅速に麻疹の疫学調査が可能になったと考えられる。現在、麻疹についてのみ運用を開始しているが、今後は風疹にも拡大していきたい。

麻疹風疹ウイルス遺伝子検査において参照 RNA は品質管理を行う上で非常に重要である。今回作成した新規参照 RNA は利便性（麻疹）、クロスコンタミネーションの否定（風疹）、輸送性（風疹）の向上が図られた。今後地方衛生研究所からの求めに応じて配布を行っていきたい。

地方衛生研究所における検査の実態を把握するため、2018 年も 76 施設を対象に調査を行った。2018 年は 2017 年の調査と比較して麻疹、風疹共に検査数が大幅に増加していることが明らかとなった。風疹については特定感染症予防指針で地方衛生研究所において遺伝子検査を原則として全症例に実施することになったこと、ならびに大規模な風疹流行や局地的な麻疹流行が発生したことが原因と考えられる。検査症例数

の増大に対し、人的ならびに経済的に十分に対応できているか検討が必要かもしれない。ウイルス遺伝子が検出されたにも関わらず遺伝子配列の解析を試みられなかった症例が多くあったが、どのような症例で解析が行われなかったか今後調査していく必要があるものと考えられた。

#### E．結論

感染研に収集された麻疹風疹ウイルス遺伝子配列を条件付きで他の自治体に開示する方法を構築し、麻疹ウイルス遺伝子配列の開示について運用を始めた。麻疹ならびに風疹ウイルスの遺伝子検査法の新規参照RNAの検証を行い、配布準備を整えた。アンケート調査で、地方衛生研究所76か所における2018年の麻疹および風疹の検査実態について把握を行った。

#### F．健康危険情報 該当なし

#### G．研究発表 論文発表

1. 森嘉生、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、竹田誠、風疹の検査法、病原微生物検出情報 39:35-36, 2018
2. 金井瑞恵、砂川富正、神谷元、奥野英雄、多屋馨子、大石和徳、森嘉生、竹田誠、倉田貴子、上林大起、加瀬哲男、駒野淳、北島博之、2012-2014年に出生した先天性風疹症候群45例のフォローアップ調査結果報告、病原微生物検出情報 39:33-34, 2018
3. 佐藤弘、多屋馨子、大石和徳、森嘉生、竹田誠、2017年度風疹予防接種状況および抗体保有状況 2017年度感染症流行予測調査(暫定結果)、2017年度風疹感受性調査実施都道府県、病原微生物検出情報 39:40-41, 2018

#### 学会発表

1. 該当なし

#### H．知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

表1 地方衛生研究所における麻しん検査実績（2018年）

ブロック	調査施設数	検査症例数	陽性症例数	Genotype				
				D4	D8	B3	A	未決定
北海道	2	70	1	0	1	0	0	0
東北新潟	9	221	22	6	0	9	4	3
北関東	11	2691	73	0	33	17	15	12
南関東 甲信静	11	673	39	20	10	1	6	2
中部	5	597	41	0	31	3	2	5
北陸	3	151	1	0	1	0	0	0
近畿	13	502	21	0	14	2	4	1
中四国	10	298	6	0	2	0	3	1
九州	11	410	25	0	11	0	4	12
沖縄	1	638	99	0	16	0	14	5
合計	76	6251	328	26	119	32	52	41

表2 地方衛生研究所における風しん検査実績（2018年）

ブロック	調査施設数	検査症例数	陽性症例数	Genotype			
				1E	2B	1a	未決定
北海道	2	74	21	11	0	0	0
東北新潟	9	215	41	34	0	3	4
北関東	11	2692	987	639	1	8	120
南関東 甲信静	11	922	345	292	0	2	30
中部	5	599	97	72	1	2	23
北陸	3	169	32	30	1	1	1
近畿	13	561	135	87	2	2	3
中四国	10	370	81	67	2	1	5
九州	11	424	108	70	0	2	25
沖縄	1	84	12	7	0	0	1
合計	76	6110	1859	1309	7	21	212



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書

百日咳：パラ百日咳菌の遺伝子型別法の開発

研究分担者 蒲地一成 国立感染症研究所 細菌第二部

研究協力者 大塚菜緒 国立感染症研究所 細菌第二部  
文元 礼 国立感染症研究所 細菌第二部

研究要旨 昨年度に引き続きパラ百日咳菌の新規遺伝子型別法（MLVA法）の評価を行なった。今年度は新たに国内臨床株1株と国外株15株を収集し、実験室株3株と臨床分離株50株を合わせた計53株をMLVA法に供試した。解析株53株は25種類の遺伝子型に分類され、その多様度指数（Simpson's diversity index）は0.91（95%信頼区間、0.86～0.97）という高値を示した。本法はパラ百日咳菌に対し高い解析能力を持つことから、病原体サーベイランスやアウトブレイク解析において有用な解析手段となることが示された。

A．研究目的

近年米国では百日咳縁菌であるパラ百日咳菌（*Bordetella parapertussis*）の感染症例の増加が認められている。わが国では本菌の感染症例は稀であるが、2016年に東京都文京区内で発生した百日咳流行で百日咳菌とともに複数のパラ百日咳菌が臨床分離された。2018年には同区内で百日咳流行が再度発生し、百日咳菌とともにパラ百日咳菌1株が臨床分離された。これまでパラ百日咳菌の遺伝子型別法は開発されていないため、文京区内で臨床分離されたパラ百日咳菌の分子疫学的な関連性は不明であった。

昨年度の本研究班ではパラ百日咳菌のタイピング法の開発を目的に反復配列多型解析法（MLVA法）を開発し、標的とする反復配列（VNTR）の安定性など基礎的な評価を行なった。今年度は新たに16株の臨床分離株を追加し、計53株の菌株を用いて本法の有用性を評価した。

B．研究方法

1. 解析菌株

パラ百日咳菌の国内臨床分離株 31 株（<1970s-2018年分離）、台湾株 3 株（2010-2015年）、カンボジア株 1 株（2005年）、フランス株 10 株（1997-2001年）、オーストラリア株 5 株（1998-2003年）、実験室株 3 株（12822, ATCC 15311, ATCC 15237）を供試した。

2. MLVA 法

昨年度に開発した MLVA 法を評価した。本法はパラ百日咳菌のゲノム上にある 4 箇所の反復配列多型（VNTR4, VNTR13, VNTR14, VNTR15）を標的とし、VNTR4 と VNTR14 は翻訳領域、VNTR15 と VNTR16 は非翻訳領域に存在する（表 1）。

各 VNTR は蛍光色素（NED, PET, VIC, FAM）でラベルされたプライマーセットを用いてマルチプレックス PCR により増幅した（表 2）。PCR 産物のフラグメントサイズはキャピラリーシーケンサー（ABI 3130xl）により解析し、検量線は GeneScan 600 LIZ standard を用いて作成した。各 VNTR の繰返し数の組合せから遺伝子型を決定した。

3. 統計処理および系統樹解析

多様度指数（Simpson's diversity index）は Hunter & Gaston の方法に従って計算した。系統樹は FDQ ソフトウェアを用いて最小全域木（minimum spanning tree, MST）を作成した。

C．研究結果

1. 標的 VNTR の多様度指数

解析株 53 株において、VNTR4 の繰返し数は 3～5, VNTR13 は 5～7, VNTR14 は 10～21, VNTR15 は 3～8 コピーを示した。各 VNTR のアレルバリエーションは VNTR4 と VNTR14 が各 3 種類、VNTR15 が 9 種類、VNTR16 が 5 種類であった。その多様度指数は VNTR4 が 0.30, VNTR13 が 0.33, VNTR15 が 0.70, VNTR16 が 0.67 と計算され、非翻訳領域に存在する VNTR15 と VNTR16 が高い多様性を示した（表 3）。

2. MLVA 法の多様度指数と解析能力

解析菌株 53 株は 25 種類の遺伝子型（MT1～MT25）に分類され、本法の多様度指数は 0.91（95%信頼区間 0.86～0.97）と計算された。MT19 は全菌株の 26%（n=14）、MT21 が 11%（n=6）、MT18 が 9%（n=5）を占め、その他はすべてマイナーな遺伝子型（n=1～3）であった（図 1）。国別に見ると日本株は主に MT19（39%）



と MT18 (16%) に分類され、その他はマイナーな遺伝子型に分類された。フランス株は MT17 に 2 株, MT4, MT12, MT13, MT15, MT19, MT20, MT22, MT25 に各 1 株が分類された。台湾株は MT4, MT5, MT6 に各 1 株, カンボジア株は MT1 に 1 株, 5 株のオーストラリア株はすべて MT21 に分類された。一方, 実験室株である 12822 株は MT13, ATCC 15311 は MT19, ATCC 15237 は MT18 に分類された。なお, 家族内感染事例から分離された 2 株の日本株は同じ遺伝子型 (MT18) を示した。

#### D. 考察

MLVA 法は簡便かつ迅速な遺伝子型別法として病原細菌のタイピングに広く利用されているが、これまでパラ百日咳菌に対する MLVA 法は開発されていなかった。本研究では新たに開発した MLVA 法を評価し、本法がパラ百日咳菌に対し高い解析能力を持つことを確認した。

これまでパラ百日咳菌は遺伝的な多様性が低いことが報告されていたが、本研究により百日咳菌など他の病原細菌と同様に高い多様性を持つことが判明した。また、家族内感染事例から分離された 2 株の国内臨床分離株が同じ遺伝子型を示したことから、本法はアウトブレイクなどの分子疫学的調査に適用可能であると考えられた。今後、アウトブレイク調査のみならず、本法は世界の流行株解析や系統進化の解析において有用な解析手段となることが期待できる。

#### E. 結論

パラ百日咳菌の MLVA 法を評価し、本法が病原体サーベイランスやアウトブレイク解析において有用な遺伝子型別法となることを確認した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Zomer A, Otsuka N, Hiramatsu Y, Kamachi K, Nishimura N, Ozaki T, Poolman J, Geurtsen J. *Bordetella pertussis* population dynamics and phylogeny in Japan after adoption of acellular pertussis vaccines. *Microb Genom.* 4(5): e000180, 2018.

##### 学会発表

1. 砂川富正, 神谷元, 高橋琢理, 有馬雄三, 上月愛留, 松井珠乃, 蒲地一成, 大塚菜緒, 文元礼, 大石和徳. 第50回日本感染症学会総会・学術集会. 11月10-11日, 2018年, 福岡.
2. 上月愛留, 神谷元, 高橋琢理, 有馬雄三, 松井珠乃, 蒲地一成, 大塚菜緒, 文元礼, 大石和徳, 砂川富正. 全数把握疾患への変更により明らかになった日本の乳児百日咳の疫学. 第50回日本感染症学会総会・学術集会. 11月10-11日, 2018年, 福岡.
3. 文元礼, 大塚菜緒, 神谷元, 蒲地一成. 健常人における抗百日咳菌IgA抗体と抗IgM抗体の保有調査. 第50回日本感染症学会総会・学術集会. 11月10-11日, 2018年, 福岡.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

**Table 1.** Characteristics of variable number tandem repeat (VNTR) loci in *Bordetella parapertussis* strain 12822

VNTR locus name	Standardised VNTR locus name	Gene*	Repeat sequence	Unit length (bp)	Genome coordinate*
VNTR4	BPP <sub>806</sub>	BPP_RS03760	AAGGGCAAGGAC	12	806614
VNTR13	BPP <sub>4006</sub>	BPP_RS18680	CTGTCCGCTTGCCG	15	4006745
VNTR14	BPP <sub>4073</sub>	Non-coding region between BPP_RS18980 and BPP_RS18985	CGCAYCCTGC**	10	4073141
VNTR15	BPP <sub>2388</sub>	5' non-coding region of BPP_RS11290	CGGGGCGAG	9	2388542

\*Genome sequence NC\_002928.3

\*\*Y = C or T

**Table 2.** Primers used for multiplex PCR targeting 4 variable number tandem repeat (VNTR) loci

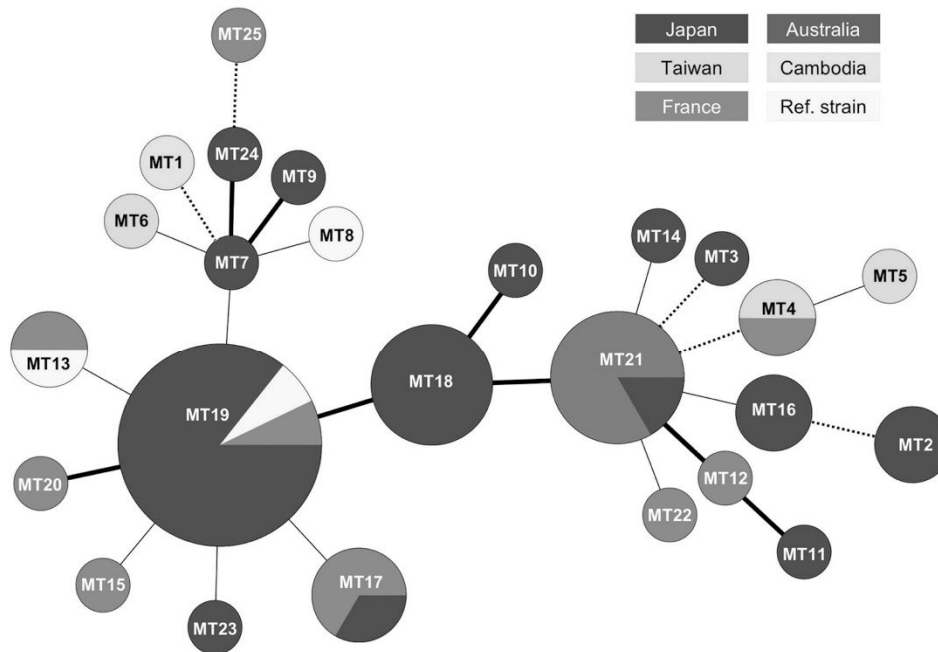
VNTR locus	Primer name	Primer sequence (5' to 3')	Genome coordinate*	Primer concentration (μM)
VNTR4	VNTR4F	GCCGCTGCTCGACGCCAGGGACAA	806562	0.2
	VNTR4R	NED-CGTGCCCTGCGCCTGGACCTG	806713	0.2
VNTR13	VNTR13F	PET-CCTTCCAGCGGCAGGTCCTT	4006649	0.4
	VNTR13R	GACGTGCTGGCCGACCCATT	4006931	0.4
VNTR14	VNTR14F	VIC-CATCCGACGACCCGCCAGAC	4073112	0.4
	VNTR14R	CGCTCGCAACGGCTGGCTTT	4073293	0.4
VNTR15	VNTR15F	FAM-AAGGGCGACGTCCGAGCTCA	2388446	0.2
	VNTR15R	CCGACGATCTCACCATCATGCCA	2388618	0.2

\*Bordetella parapertussis strain 12822: NC\_002928.3

**Table 3.** Variation of variable number tandem repeat (VNTR) loci in Bordetella parapertussis reference strains and isolates

VNTR locus	Range of repeat copy no.	No. of allele variants	Simpson's DI
VNTR4	3–5	3	0.30
VNTR13	5–7	3	0.33
VNTR14	10–21	9	0.70
VNTR15	3–8	5	0.67

Data from three laboratory reference strains and 50 isolates  
DI, diversity index



**Fig. 1.** Minimum spanning tree revealing the genetic diversity of the Bordetella parapertussis population. Each circle within a tree represents a unique MT type with the type number in the circle. The sizes of circles are representative of the number of strains in each group. The colour codes indicate country of origin or reference strain. Solid lines separate single-locus variants, whereas dotted lines separate double-locus variants. Thick lines represent differences of one repeat at one VNTR.

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」  
班

分担研究報告書

結核菌VNTR解析の外部精度評価

研究分担者 御手洗聡 公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部

研究協力者 村瀬良朗 公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部細菌科  
有川健太郎 神戸市環境保健研究所

研究要旨 地域あるいは集団における結核菌の感染動態を調査するため、多くの地方衛生研究所では結核菌のVNTR型別解析法が導入されている。2014年度に実施されたVNTR分析の外部精度評価（External Quality Assessment: EQA）では、一部に精度不十分な状況が認められ、さらなる分析精度向上の必要が考えられた。そこで、2018年度は各施設における内部精度管理の実施を支援するとともに、2014年度、2015年度、2016年度、2017年度に引き続いて5回目となる外部精度評価を実施することとした。

2018年度は、59施設が外部精度評価を希望し、59施設から分析結果を回収した。各施設で3株の外部精度評価用検体をJATA（12）で分析した場合、全株12ローサイ完全正答したのは55施設（93%、55/59）であった。この成績は初年度（2014年度、67%）や特定ローサイの成績が低かった2017年度（70%）と比べると有意に高く（ $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ）、2015年度（92%）、2016年度（87%）とは有意差は認められなかった（ $p=1$ ,  $p=0.35$ ）。誤回答の内訳を見ると、2カ所以上の違いが報告されたのはこれまでで最も少ない1施設であり、また、ローカス毎の正答率（98.9-100%）も高かったことから、2014年度と比較して分析精度の改善傾向が維持されていることが確認された。

#### A. 研究目的

近年、結核菌の疫学的感染動態を把握する上で、遺伝子型別技術が重要な役割を果たしつつあることはよく知られている。この遺伝子型別技術には様々なものがあるが、地方衛生研究所を中心に国内で実地疫学的によく利用されているのはVNTR（Variable Number of Tandem Repeat）である。VNTRは結果が数値（デジタル）であり、自治体間でデータを容易に共有・比較できることが大きな利点である。そのため

には、解析精度の信頼性の確保（精度保証）が必要であり、実践的な観点からは外部精度評価の実施が有用である。2014年度、本邦で初めて実施された結核菌VNTR分析における外部精度評価では、結核菌3株をJATA（12）-VNTR法で分析した場合に全ローサイが完全一致した施設が67%（36/54）であり、分析精度改善の必要性が示されている。

そこで、2018年度は各施設における内部精度管理の実施を支援するとともに、2014

年度、2015年度、2016年度、2017年度に引き続いて5回目となる外部精度評価を実施することとした。

## B. 研究方法

### 用語の規定

精度保証 (Quality Assurance: QA) は検査精度の永続的維持と改善を目的とした監視評価活動であるが、その因子として内部精度管理 (Internal Quality Control: IQC) と外部精度評価 (External Quality Assessment: EQA) 及びトレーニング (Training: TA) を有している。今回それぞれの呼称・日本語訳として上記を用いる。

### 参加施設の募集

衛生微生物技術協議会リファレンス会議の各ブロックの代表を通してVNTRに関する内部精度管理用検体の配布及び外部精度評価への参加希望を募った。

### 参加施設へ送付した検体：

外部精度評価用結核菌 DNA ( )

精製した結核菌のDNA 3検体 (3株) を外部精度評価用検体として使用した。

内部精度管理用結核菌 DNA ( )

コピー数既知の結核臨床分離株 2株のDNAを内部精度管理用DNAとして参加施設に配布した。これらを、コピー数を同定するための汎用コントロール検体とした。

( ) 今回送付する菌株DNAは結核予防会結核研究所抗酸菌部及び神戸市環境保健研究所で実施したVNTR分析において、一致したVNTRプロファイルを示した菌株であり、その一致した評価を基準として解析した。また、PCR反応が良好であることを両機関で確認した。

### 試験領域 (使用ローカス)：

JATA 12、JATA 15、Supply 15に含まれるローサイ、およびHV (Hypervariable Regions/超過変領域: 3232, 3820, 4120) を評価対象とした。基本的にJATA 12を最小実施単位とし、その他をオプションとした。

### 外部精度評価の実施：

各施設はVNTR分析結果報告シートを用い、施設名、PCR産物の分析法、VNTR分析結果を解析担当者 (結核研究所・村瀬良朗) へ電子メールにて送付し、結核研究所内で集計・分析を実施した。

## C. 研究結果

### 1. 内部精度管理用検体の提供と外部精度評価の実施

全国の82施設を対象に、内部精度管理用検体の配布及び外部精度評価参加についての希望を電子メールにて調査した (2018年11月7日)。2018年11月16日までに59施設より外部精度評価の参加希望があり、同年11月19日に内部精度管理用検体及び外部精度評価用検体を発送した。解析結果報告期限 (2019年1月11日) までに1施設を除いた58施設から分析結果が送付された。本報告書では、59施設の分析結果に基づいて全体評価を実施した。

### 2. 各施設におけるVNTR分析に利用しているローカスセット

VNTR分析システムには、JATA (12)、JATA (15)、HV及びその他のローサイ (Supply[15]分析システムに含まれる) がある。今回の外部精度保証では最低限JATA (12)での分析を依頼した。その他にJATA (15) (JATA[12]に追加3ローサイ)、HV

は3ローサイ、他に Supply らの6ローサイなどが分析対象ローサイとして想定されるため対応した報告様式を準備した。

2018年度に各分析システムを利用して施設数は、JATA(15) HV、Supply らのローサイが、それぞれ47、43、30であり、2014年度より分析対象ローサイが年々増加する傾向にあった(図1)。

### 3. 外部精度評価用検体を JATA (12) 分析した場合の正答施設数

各施設で3株の外部精度評価用検体を JATA (12) で分析した場合、全株12ローサイ完全正答したのは55施設(93%, 55/59)、1ローカス違いは3施設(5.1%, 3/59)、2箇所以上違いは1施設(1.7%, 1/55)であった(表1)。2018年度に全ローサイ完全一致した施設の割合は、初年度の2014年度(67%, 36/54)及び前年度の2017年度(70%, 40/57)と比べると有意に高く( $p=0.001$ ,  $p=0.002$ )、2015年度(92%, 49/53)、2016(87%, 48/55)年度とは有意差は認められなかった( $p=1$ ,  $p=0.35$ )。

### 4. PCR 産物のサイズ測定方法

PCR産物のサイズ測定のための方法として、アガロースゲル電気泳動、自動シーケンサーを用いたフラグメント解析、マイクロチップ電気泳動装置 MultiNA (島津製作所)、キャピラリー電気泳動装置 QIAxcel (QIAGEN) などが各施設で採用されていた(表2)。2018年度の調査では過去4年間と同様に、アガロースゲル電気泳動による分析を行っている施設が最も多かった(53%, 31/59)。次いで自動シーケンサーを用いたフラグメント解析(アガロースゲル併用2施設含む)が18施設(31%, 18/59)、MultiNA(アガロースゲル併用4施設含む)6施設(10%, 6/59)、QIAxcel 3施設(5.1%,

3/59)、LabChip (PE)が1施設(1.7%, 1/59)であった。

### 5. 各分析法におけるローカセットの正答率

PCR産物の分子量分析法の違いごとに、JATA(12)、JATA(15)、HV、Supplyにおける正答率をまとめた(表3)。正答率は、各ローカセットにおける1ローカスあたりの正答率として算出した。

2017年度と比べると2018年度はいずれの分析法においても全体的に高い正答率であった。全施設において共通の評価対象領域とした JATA (12) では、全ての PCR 産物のサイズ測定法において高い正答率であった(99.1–100%)。JATA(15)では QIAxcel を除くアガロースゲル、自動シーケンサー、MultiNA が100%であった。測定難易度が高い HV では、自動シーケンサーが100%であったが、アガロースゲル、MultiNA、QIAxcel は、それぞれ、96.3%、92.6%、77.8%に留まった。Supply は全体的に良好な結果であった(99.7–100%)。

### 6. 各ローカスの正答率の比較

JATA(12)、JATA(15)における分析ローカスごとの正答率を年度別に比較した(図3)。2014年度は5つのローサイ(1955、3336、4052、4156、2163a)の正答率(範囲: 77.6–95.7%)が低く、また、2017年度は3つのローサイ(2163b, 4052 [QUB26], 1982 [QUB18])の正答率(範囲: 92.9–94.7%)が若干低かったが、2018年度の調査ではいずれのローカスでも99.3–100%であり、高い正答率であった。

### D. 考察

2018年度は各施設における内部精度管

理の実施を支援するとともに、2014年度、2015年度、2016年度、2017年度に引き続いて5回目となる外部精度評価を実施した。

最も主要な分子量測定法は従来と同様にアガロースゲル電気泳動法( $n=31$ )であり、自動シーケンサーは18施設で使われていた。続いてMultiNAが6施設、QIAxcel 3施設、LabChip (PE)が1施設で採用されていた。調査対象期間における傾向としてはアガロースゲル電気泳動法の採用施設数が減少(37 [2014] vs 31 [2018])し、自動シーケンサーの採用施設数が増加(7 [2014] vs 18 [2018])していた。自動シーケンサーは、分析系の導入に労力を要するものの、高い分析精度と自動化が期待できるため、欧米では幅広く用いられている。本邦でも自動シーケンサー導入希望施設に対して技術支援を行っていく必要がある。

外部精度評価株3株においてJATA(12)全ローサイが完全一致した施設の割合は、2017年度と比べると2018年度は有意に高かった(93% vs. 70%,  $p=0.002$ )。この成績改善の主な原因は、2017年度に若干低い正答率(範囲: 92.9–94.7%)であった3ローサイ(2163b, 4052 [QUB26], 1982 [QUB18])の成績が2018年度は良好(99.3–100%)であったためである。

2014年度に分析精度が低かった5ローサイでは、2018年度も分析精度の改善が維持されていた(図2)。また、2018年度はJATA(12)分析において2ローサイ以上のエラーがあった施設数がこれまでで最も少ない1施設のみであった(表1)。各施設における分析精度を改善するために、2015年度はコピー数ラダーマーカー及びVNTRプロファイル既知の菌株DNAを、2016年度、2017年度、2018年度はVNTRプロファイル既知の菌株DNAを内部精度管理用検体

として配布している。内部精度管理用検体の配布と継続的な外部精度評価の実施が、分析精度の維持と向上に寄与していた可能性がある。また、最近改正された感染症法においても、病原体等検査の信頼性を確保することが求められている。これらのことから、今後も外部精度評価を継続的に実施していく必要がある。

VNTR分析に利用されていたローカセットの調査では、JATA(15)、HV、Supplyらの6ローサイを分析している施設数が、それぞれ47、43、30であり、過去5年間で最も多くなった(図1)。JATA(12)は分析難易度が低く、集団発生疑い事例の鑑別等に有用である。一方、地域で発生した結核菌の網羅的解析から感染経路を推定する場合(サーベイランス調査)等では菌株識別能が不足することが分かっている。そのため、調査目的に応じて分析領域を追加する必要がある。地域分子疫学調査研究が普及してきたことにより、JATA(12)に加えてその他のローカセットを分析対象とする自治体が増えたと考えられる。

今後の精度保証については、評価株数を増やすことに加え、日常分析業務で遭遇しうるイレギュラーな検体(一部ローカスの欠損株や複数コピー数が検出される株など)を評価対象に加えることを検討する必要がある。一部の施設においては、結核菌の全ゲノム配列比較法が実施されており、こうした新しい手法に対応していくことも必要である。

2014年度、2015年度、2016年度、2017年度、2018年度の外部精度評価により、本邦におけるVNTR分析精度の現況を調査した。結核分子疫学調査では、VNTR情報を継続的に蓄積し、必要に応じて自治体間で情報共有する必要がある。そのためには

VNTR 分析の精度保証は必須であり、今後  
も分析精度の維持と向上を支援する活動が  
必要と考えられる。

E . 結論

2018 年度は、59 施設を対象に VNTR 分  
析に関する外部精度評価を実施した。各施  
設で 3 株の外部精度評価用検体を JATA( 12 )  
で分析した場合、全株 12 ローサイ完全正答  
したのは 54 施設 ( 92%, 54/59 ) であつた。  
2 カ所以上の誤回答があつたのはこれまで  
で最も少ない 1 施設であり、ローカス毎の  
正答率は 98.9-100% であつた。VNTR 情報  
の蓄積と他施設との情報共有を推進するた  
めには精度保証が重要であり、分析精度の  
維持と向上を支援する継続的な活動が必要  
と考えられた。

F . 健康危険情報

結核菌株の取扱については、感染症法の  
基準に適合した実験室内で実施した。

G . 研究発表

論文発表

1. 御手洗聡. 結核菌サーベイランスの構  
築. 公衆衛生 2018; 82: 28-33.

学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

- 1 . 特許取得

なし

- 2 . 実用新案登録

なし

- 3 . その他

なし

表. 2018 年度結核菌遺伝子型別検査 ( VNTR 分析 ) 外部精度評価において分析対象とした  
ローサイと標準正答

ID	JATA No.															HV			Supply					
	0424	MIRU 10	1955	2074	2163b	2372	MIRU 26	3155 (QUB 15)	MIRU 31	3336	4052 (QUB2 6)	4156	1982 (QUB 18)	2163a	ETR-A	3232	3820	4120	3690 (Mtub 39)	MIRU 40	MIRU 04	2401 (Mtub 30)	MIRU 16	ETR-C
入力	必須	必須	必須	必須	必須	必須	必須	必須	必須	必須	必須	必須	オプション	オプション	オプション	オプション	オプション	オプション	オプション	オプション	オプション	オプション	オプション	オプション
H37Rv	2	3	1	4	5	2	3	4	3	8	5	3	5	2	3	4	3	2	5	1	3	2	2	4
内部精度管 理株 A	4	3	4	3	8	3	7	4	5	7	8	3	8	8	4	14	14	9	3	3	2	4	3	4
内部精度管 理株 B	4	8	3	2	7	3	7	4	4	10	8	2	5	9	5	11	9	3	1	3	2	2	2	4
外部精度評 価株 1	3	3	3	4	7	3	7	5	5	7	2	5	10	8	4	10	13	7	3	3	2	4	4	4
外部精度評 価株 2	2	3	1	3	3	2	4	4	3	12	5	3	4	2	3	6	5	2	4	1	2	2	3	4
外部精度評 価株 3	4	3	4	3	6	3	7	4	5	8	8	3	8	8	4	14	12	12	3	3	2	4	3	4

図 1. 参加施設で採用されている VNTR 分析システム

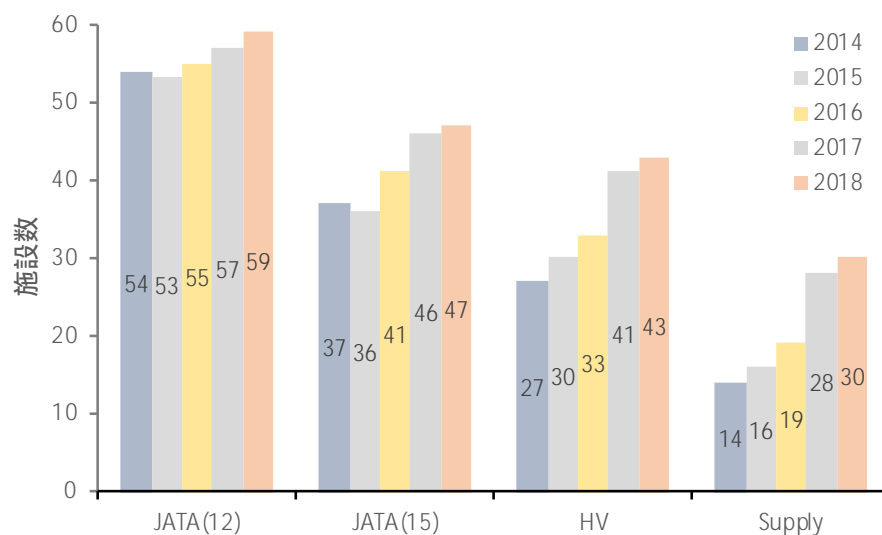


表 1. 3 株を JATA(12)で分析した場合の正答施設数

	2014 施設数(n=54), 割合	2015 施設数(n=53), 割合	2016 施設数(n=55), 割合	2017 施設数(n=57), 割合	2018 施設数(n=59), 割合
全口ーサイ完全一致	36, 67%	49, 92%	48, 87%	40, 70%	55, 93%
1口ーカス違い	7, 13%	1, 1.9%	5, 9.1%	12, 21%	3, 5.1%
2カ所以上違い	11, 20%	3, 5.7%	2, 3.6%	5, 8.7%	1, 1.7%

表 2. 各施設で用いられていた PCR 産物の分子量測定方法

分析方法	2014		2015		2016		2017		2018	
	施設数	%	施設数	%	施設数	%	施設数	%	施設数	%
アガロースゲル	37	69	34	64	36	66	34	60	31	53
自動シーケンサー	7	13	10	19	10	18	13	23	18	31
MultiNA	4	7.4	4	7.5	5	9.1	6	11	6	10
QIAxcel	4	7.4	3	5.7	2	3.6	3	5.3	3	5.1
コスモアイ	2	3.7	2	3.8	1	1.8				
Agilent 2100 Bioanalyzer					1	1.8				
LabChip (PE)							1	1.8	1	1.7



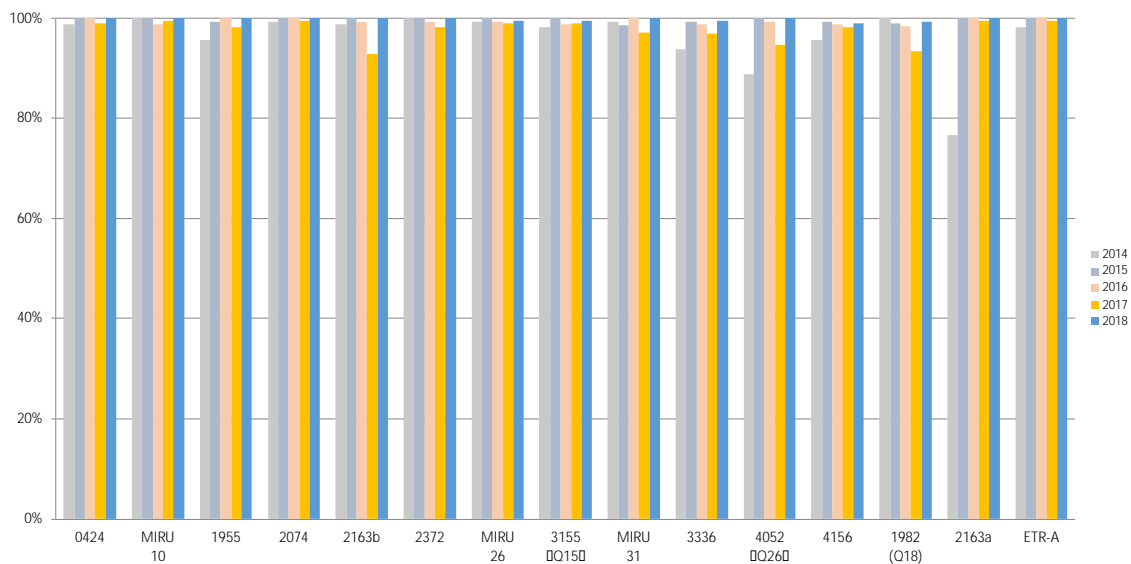
表 3. 各分析法におけるローカセットの正答率

	JATA(12)		JATA(15)		HV		Supply		
	n	正答率(%)	n	正答率(%)	n	正答率(%)	n	正答率(%)	
2014	アガロースゲル	37	98.5	22	94.4	15	94.8	5	96.7
	自動シーケンサー	7	97.6	7	92.1	7	92.1	7	95.2
	MultiNA	4	96.5	2	83.3				
	QIAxcel	4	86.1	4	80.6	4	75	1	94.4
	コスモアイ	2	98.6	2	83.3	1	100	1	100
2015	アガロースゲル	34	99.7	22	100	16	97.2	5	100
	自動シーケンサー	10	100	9	100	10	100	9	100
	MultiNA	4	100	2	100	2	100	1	100
	QIAxcel	3	99.1	2	94.4	2	66.7		
	コスモアイ	2	100	1	100			1	100
2016	アガロースゲル	36	99.8	27	99.6	20	97.8	8	100
	自動シーケンサー	10	98.9	9	100	9	98.8	9	100
	MultiNA	5	97.8	3	100	2	100	1	100
	QIAxcel	2	97.2	1	88.9	1	66.7		
	コスモアイ	1	100	1	100	1	100	1	100
	Agilent 2100 Bioanalyzer	1	100						
2017	アガロースゲル	34	97.6	27	97.9	23	98.6	12	100
	自動シーケンサー	13	98.5	13	99.1	13	98.3	13	100
	MultiNA	6	91.7	4	100	3	100	2	100
	QIAxcel	3	97.2	1	88.9	1	66.7		
	LabChip (PE)	1	83.3	1	55.6	1	100	1	
2018	アガロースゲル	31	99.7	24	100	21	96.3	10	100
	自動シーケンサー	18	99.8	18	100	18	100	18	99.7
	MultiNA	6	100	4	100	3	92.6	1	100
	QIAxcel	3	99.1	1	88.9	1	77.8		
	LabChip (PE)	1	100	0		0		1	100

n: 各分析法による報告施設数

正答率(%): 各ローカセットにおける1ローカセット当たりの正答率(%)

図 2. 各ローカスにおける正答率



主要な分析法である JATA(12/15)各ローカスにおける年次的な正答率の推移を示した。2018 年度は全体的に高い正答率(98.9-100%)であった。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書

動物由来感染症レファレンスセンター 平成30年度活動報告

研究分担者 森川 茂 獣医科学部長

研究協力者 井上 智 獣医科学部 第二室長  
奥谷 晶子 獣医科学部 主任研究官

研究要旨 炭疽菌の遺伝子検出（conventional PCR）について外部品質保証（EQA）を行った。計37箇所の地方衛生研究所に各検査に必要な試薬、陽性および陰性対照、模擬検体ならびにSOPを送付し、各機関における検査結果を集計した。遺伝子検出では機関間で感度に1,000倍の差が認められたが、全ての参加機関が模擬検体から適切に遺伝子検出可能であった。検出感度を算定した結果、芽胞に換算すると芽胞100個にあたる核酸濃度があれば、炭疽菌核酸の検出、判定が可能と考えられた。これらの成績から、炭疽菌の検査は殆どの地方衛生研究所において適切に実施可能と考えられた。

#### A．研究目的

本研究班の目的は、衛生微生物協議会の動物由来感染症レファレンスセンターに所属する7地方衛生研究所（山形県、東京都、愛知県、京都府、広島県、徳島県および長崎県）において、重要な動物由来感染症に関して検査法、検出法等の標準化を行うことである。一昨年度は、野兔病について凝集反応試験による血清学的検査、16srRNAおよび*fopA*領域を増幅させるPCR法による野兔病菌特異的遺伝子配列の検出および判定を、7地方衛生研究所を含む24地方衛生研究所を対象に実施し、血清学的検査および遺伝子検査が適切に実施可能であることを確認した。昨年度は、ブルセラ病の血清学的検査および遺伝子検査の外部品質保証（EQA）を実施し、7地方衛生研究所を含む21地方衛生研究所で、ブルセラ病の血清疫学が実施可能であることが明らかとなった。本年度は7地方衛生研究所へのアンケート調査の結果、炭疽菌の検査に関するEQAを行うこととなった。

炭疽菌は一般に培養検査や遺伝子検出の

結果から診断される。国立感染症研究所では炭疽菌の行政検査として、羊血液寒天培地を用いた培養試験並びに、毒素遺伝子*pag*および莢膜遺伝子*capB*を増幅させるPCR法による炭疽菌特異的病原性遺伝子配列の検出および判定を実施している。

以上のように国内の炭疽菌検査法について、本年度7月に開催された衛生微生物協議会にて説明し、EQAへのアドホック参加を募ったところ、レファレンスセンターに所属する7地方衛生研究所の他、あわせて37機関でEQAを実施することとなった。

#### B．研究方法

炭疽菌検査 EQA

##### 1. 遺伝子検査

##### 1-1. 供試菌株について。

炭疽菌は臨床分離株 BA103 株を、陰性対照(明示しない)用のセレウス菌は GTC2903 株を使用した。BA103 株は、病原性プラスミド pXO1(*pag* 遺伝子をコード)および pXO2(*cap* 遺伝子をコード)の保持を確認済

みである。- 80 芽胞液ストックを LB ブロスに懸濁して、37℃一晩好気培養した。芽胞数を計測するために培養液から 10 倍階段希釈液( $10^{-1}$  から  $10^{-5}$ )を作成し LB 寒天培地に塗沫 37℃一晩好気培養後、コロニー数を計測した。同じ培養液を 50ml × 2 本の LB ブロスに 100 分の 1 量(500uL)添加し、37℃一晩好気培養を行い DNA 抽出した。

DNA 抽出は培養液 50ml × 2 本の遠心後のペレットに Lysis Buffer (0.2% SDS、1.2% Triton、2mM EDTA pH 8.0、20mM Tris HCl pH8.0)、lysozyme 処理、proteinase K 処理後、フェノール・クロロフォルム処理を 2 回を行い、エタノール沈殿で精製した。抽出した DNA は TE buffer に懸濁した。処理後の DNA 溶液に感染性の芽胞が混入していないことを確認するため DNA 溶液 10uL を羊血液寒天培地にスポットして 37℃で 7 日間培養し、コロニーが発育しないことを確認した。

DNA 溶液の  $10^{-1}$  から  $10^{-7}$  階段希釈液を作成して検査用 DNA とした。また、明示しない陰性対照としてのセレウス菌 DNA も同方法で抽出し、DNA 溶液原液を同様に検査用 DNA として配布した。

低濃度の DNA の分解を防ぐため、キャリア DNA として断片化鮭精子 DNA(10ug/uL 相当)を加えて - 20℃で 7 日間保管後の DNA を用意した。DNA を template とした *pag* 遺伝子および *cap* 遺伝子の検出 PCR を病原性検出マニュアルのプロトコール通りに行い、各 DNA の安定性を事前に確認した。

2. 粉検体を想定した閉鎖系(グローブボックス)を用いた検査マニュアルの配布および意見聴取

炭疽菌芽胞の混入した粉検体からの DNA 調製、培養試験を安全に行うための検査マニュアル試案を作成した。安全キャビ

ネット内で簡易グローブボックスを使用した方法を提案し、参加機関からの質問や要望を受け付けた。また疑似芽胞検体として市販の枯草菌芽胞液(栄研化学)を配布し、各機関での模擬訓練用の検体としての使用(任意)を依頼した。

3. 参加衛生研究所への検体送付および検査成績のまとめ

参加衛生研究所へは各希釈 DNA 溶液、PCR 用プライマー、および陰性対照セレウス菌 DNA、陽性対照 DNA を梱包し、冷蔵宅急便にて送付した。各施設で行った PCR の結果については成績を記載した PDF ファイルの作成とメール送信(あるいは郵送)による回答を依頼した。

## C. 研究結果

1. 遺伝子検査 参加衛生研究所の検査成績

各施設での成績は一覧にまとめた(表 1)。使用したサーマルサイクラーおよび DNA ポリメラーゼも複数の組み合わせが報告された。検出限界の濃度は施設間で差がみられた。*pag* 遺伝子、*cap* 遺伝子ともに施設により芽胞数に換算すると 1 個から 100 個の検出限界を示した。また、*pag* 遺伝子をコードする pXO1 と *cap* 遺伝子をコードする pXO2 で検出限界に差がみられた。また、*pag* 遺伝子の増幅では、陰性対照であるセレウス菌で非特異的なサイズでの PCR 増幅が一部の機関で確認された。

2. グローブボックスによる粉検体からの検査試料調製について

参加機関からは

➤ グローブボックスの使用場所の選定基準について、安全キャビネットが使用できない場合の個人防護衣(PPE) につい

て

- 粉検体の静電気防止用器具の選定基準、入手方法について
- 試料調製後の残余検体の取り扱い方法について

質問があった。

また、試案マニュアルによる模擬訓練の実施の要望があった。

#### D．考察

各参加機関の間でみられた conventional PCR 検査系での検出限界の差は、使用したサーマルサイクラーの違い、低濃度 DNA での増幅に影響する要因（例えば使用酵素の活性や PCR 反応条件の違い）、増幅産物の確認方法によるものと考えられる。

今回、施設間で検出限界濃度の差が認められたものの、炭疽発症患者あるいは動物由来の検体中には非常に多くの炭疽菌(通常  $10^6$ CFU/ml 以上)が存在していることから考察すると、これらの検体からの検査においては、今回検証された検出限界の検査系で検出は可能であると考え。過去に生物テロで使われた芽胞粉末（いわゆる白い

粉)の場合も一定数以上の芽胞個数が含まれることが見込まれるため、PCR 検査系としてはどの機関も十分な検出限界を有していると考え。

#### E．結論

今回参加した各地方衛生研究所の conventional PCR 検査系で示された検出限界は、現在想定される炭疽菌検体の検出に有効な範囲であることが示された。

#### F．健康危険情報 該当なし

#### 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。)

##### 1．特許取得

該当なし

##### 2．実用新案登録

該当なし

##### 3．その他

該当なし

表 1 ) 炭疽菌*pag*遺伝子/*cap*遺伝子のconventional PCRの検出限界濃度

参加機関数別の検出限界 ( DNA 希釈濃度 )

標的遺伝子	10 <sup>-5</sup> 希釈	10 <sup>-6</sup> 希釈	10 <sup>-7</sup> 希釈
<i>pag</i> 遺伝子	3	17	17
<i>cap</i> 遺伝子	3	15	19

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書  
HIV関連感染症

研究分担者	松岡 佐織	国立感染症研究所	エイズ研究センター
研究協力者	俣野 哲朗	国立感染症研究所	エイズ研究センター
	立川 愛	国立感染症研究所	エイズ研究センター
	草川 茂	国立感染症研究所	エイズ研究センター

研究要旨 日本国内のHIV発生動向をより詳細に解析するための体制の整備、及び地方衛生研究所との共同により早期診断技術の導入・検査技術の変化に対応した病原体検出マニュアルの改訂を目的とした。遺伝子検査、HIV-2の鑑別診断の2項目を重点的に改訂・加筆し、H30年度にマニュアルを改訂した。マニュアル公開後は、地方衛生研究所HIV検査担当者を中心に新マニュアルに即した講義を行うとともに、希望があった施設に対しては、HIV遺伝子検査を導入するための支援を行った。

#### A．研究目的

HIV 感染症は全数把握が義務付けされている5感染症である。日本国内で HIV が診断数はエイズ動向委員会に報告される。日本国内の新規 HIV 診断数は 2008 年をピークに横ばい傾向が続き、年間約 1500 件前後の新規 HIV 感染が報告されている。このうち約 3 割は AIDS 発症により HIV 感染が判明していることから、早期診断に結び付いていないことが予想される。

国内の HIV 感染拡大防止に向けて、感染リスクの頻度に応じて HIV 感染者が自発的に検査を受けることが重要である。先に述べたとおり、年間新規 HIV 診断者 1500 件の約 1000 件が AIDS 発症前に自発的検査により診断されている。さらに注目すべきは 1000 件中約 500 件が保健所等の公的検査機関の無力匿名検査で診断されていることから、HIV 診断において地方衛生研究所が担う役割は極めて大きい。そこで保健所、地方衛生研究所においても感染拡大のリスクが大きい感染急性期の受検者を正確に診

断するための遺伝子診断など新たな診断技術の導入が重要である。

本研究では日本国内の HIV 発生動向をより詳細に解析するための体制の整備、及び地方衛生研究所との共同により早期診断技術の導入・検査技術の変化に対応した情報提供、診断技術に関する技術連携の強化を目的とした。平成 30 年度は検査診断薬、および新規検査法の紹介に重点を置いた病原体検出マニュアルの改訂、および新規手法の導入にむけ連携体制の強化を目的とした。

#### B．研究方法

##### 1. 病原体検出マニュアルの改訂

平成 29 年度に引く続き、コアメンバー（東京都健康安全研究センター、神奈川県衛生研究所、独立行政法人大阪健康安全基盤研究所、および国立感染症研究所エイズ研究センター）にて病原体検出マニュアルの原案を作成した。この概要を衛生微生物協議会・レファレンスセンター関連会議で

公開し、追加すべき情報について討議を行った。最終的にはこの意見を踏まえ、更にコアメンバーで協議し、公開版マニュアルとし 10 月に感染研 HP にて公開した。

## 2. HIV 診断技術維持、向上のための技術支援

マニュアル公開後、地方衛生研究所 HIV 検査担当者を対象とした検査技術講習会（厚生労働科学研究費補助金「HIV 検査受験勧奨に関する研究」班への協力）にて、講義を担当し、マニュアル改訂の背景、重点的に改正した点、すなわち HIV-1 と HIV-2 の鑑別診断、および感染急性期受験者に対する遺伝子検査の重要性とその方法論に関して講義した。さらに希望があった施設に対しては、遺伝子診断の導入を中心に技術供与をした。

## C . 研究結果

HIV 遺伝子検査法に関しては、未導入の施設に関しては施設の希望に応じて、コントロール検体、参照品の配布など個別に対応した。またすでに遺伝子検査導入済みの施設を含め、国際標準参照品を用いて HIV-RNA コピー数に関して精度管理調査を行った。平成 30 年度内に 14 施設の参加、および結果報告を受けている。結果は平成 31 年度衛生微生物協議回・レファレンスセンターにて広く公開することを予定している。

## D . 考察

本研究の実施により、地方衛生研究所における HIV 遺伝子診断実施の増加に結び付いたと考えられる。遺伝子検査は感染急性期受験者に対する正確な診断につながることから、日本国内の早期診断率の改善、

および新規感染者数の抑制に結びつくことが期待される。

## E . 結論

平成 30 年度は、H28、29 年度の調査結果を踏まえ、現状の HIV 検査診断体制に即し病原体検査マニュアルに改訂し、重点的に改訂した点について講義、技術支援を行った。

## F . 健康危険情報 特記事項なし

## G . 研究発表 論文発表

1. Takahashi N, Matsuoka S, Thi Minh TT, Naruse TK, Kimura A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Matano T, Ngyyen Thi LA. Human lucoyto-antigen associated gag and nef polymorphisms in HIV-1 subtype A/E-infected individuals in Vietnam. *Microbes and Infection*. 2018. S1286-4579(18):30163-30171.
2. Kato H, Kanou K, Arima Y, Ando F, Matsuoka S, Yoshimura K, Matano T, Matsui T, Sunagawa T, Oishi K. The importance of accounting for testing and positivity in surveillance by time and place: an illustration from HIV surveillance in Japan. *Epidemiol Infect*. 2018. 12:1-7
3. 松岡佐織 . 2015 年以降の日本国内の HIV 感染発生動向 . 病原微生物体検出情報 (IASR) . 39:151, 2018 .
4. 中村麻子、吉富秀亮、小林孝行、芦塚由紀、梶原淳睦、松岡佐織 . 福岡県の HIV/AIDS 発生動向および保健所 HIV 検



査陽性検体の解析・病原微生物体検出  
情報 ( IASR ). 39:151-153, 2018 .

- H . 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む。 )
- 1 . 特許取得  
該当なし
  - 2 . 実用新案登録  
該当なし
  - 3 . その他  
特になし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」  
班

分担研究報告書  
アデノウイルスによる下痢症

研究分担者 藤本嗣人 国立感染症研究所 感染症疫学センター

研究協力者 高橋健一郎 国立感染症研究所 感染症疫学センター  
花岡 希 国立感染症研究所 感染症疫学センター  
小長谷 昌未 国立感染症研究所 感染症疫学センター  
Gabriel Gonzalez 北海道大学 人獣共通リサーチセンター  
牛島宏治 日本大学医学部  
アデノウイルス地区レファレンスセンター

**研究要旨：** アデノウイルス(Ad)は小児においてノロウイルス、ロタウイルスについて、3番目に検出数の多いウイルスである。アデノウイルスは教科書的に小児下痢症の10%程度の病原体とされる。その状況を精査する目的で文献調査を実施した。その結果、次のことが重要と考えられた。

- 1) アデノウイルスはA～G種に分類され胃腸炎の原因となるのは主にF種の40および41型である。国により流行型に違いがみられる。
- 2) 迅速診断キットはF種と他のアデノウイルス種を区別できない点に留意する必要がある。
- 3) アデノウイルスによる下痢は、3分の1で14日続くことが報告差されている。

## A．研究目的

アデノウイルス(Ad)は下痢症の主要な病原体であるが、その流行状況、臨床症状、検査法などの日本を含む世界的な状況を明らかにすること。

## B．研究方法

### 1. 世界における下痢症関連アデノウイルス

PubMedのClinical Queriesで“adenovirus”“gastroenteritis”を検索キーワードとして

Category“Etiology”、Scope“Broad”で絞り込み390件の論文を得た。その中からBest matchedで上位50件の中からabstractを確認して抽出した。(2019年2月7日)

抽出した50報の内容を調べAd胃腸炎の論文30報を抽出した。その臨床症状、検査法を調べた。

### 2. 下痢症関連アデノウイルスの種・型

PubMedで“adenovirus”、“Molecular epidemiology”で検索

PubMedのフィルターにより「ages:child」で絞り込み322報の論文を得た(2019/2/14)。

そこから腸管アデノウイルスに関して

型別まで記載されているものを抽出して17報を得た。それらの論文で引用されており腸管アデノウイルスに関連する12報も解析に加えて合計29報を調査した。29報の論文のうち3報は、1の世界における下痢症アデノウイルスで得られたものと同じ論文が抽出された。

## C．研究結果

### 1. 下痢症アデノウイルスの報告国

世界18ヶ国(日本を含むアジア、アフリカ、アメリカ、ヨーロッパ、中東、オーストラリア)から論文報告されていた。

入院患者を対象とした論文は8ヶ国からの8報であり、入院患者からのAd検出率は2.5%～16.3%の範囲で検出され中央値は7.6%であった。

### 2. 検出アデノウイルス

29論文において最も多かった型はAd41型(19報)、Ad40(6報)、Ad40/41(4報)であった。Ad40/41は、40および41型に反応するELISA反応での同定である。

年代により検出ウイルスに違いがみられる。41型が優位な地域が多いが、オランダや日本ではF種のうち40型の割合が50%以上検出されていた。2000年以降、ヨーロッパ、日本を含むアジアは41型が90%以上、ブラジルやタンザニアでは40型の

検出が多く、インドは41型優位だったが、2013-14年の報告では再び40型優位となっている。

地域差・型の循環がみられるが、F種の40および41型が下痢症の主要なウイルスである。A種の31型の検出もみられた。

ノロウイルス、ロタウイルスについて3番目に検出が多かった。

### 3. 臨床症状

潜伏期間は約3~10日である。

発熱、嘔吐、下痢といった消化器症状が主要であり、他の下痢症関連ウイルスと比較して下痢の期間が長いことが特徴である。

中でも41型が長期間の下痢を呈し、1/3の患者で14日間下痢が続き、3名の患者で1か月下痢が持続したと報告されている。二次的な死亡例もある。

### 4. 検査法

日本では Immunochromatography kit(IC-kit)での診断が一般的であり、4種類が腸管系アデノウイルスの診断用に市販されている。

IC-kitは40,41型(F種Ad = 腸管アデノウイルス)と他のAdを区別できない。ELISAキットとしてアデノクロンE(富士レビオ)が市販されている。現在PCRの論文報告が増えているが、ELISAキットも使用されていた。

### D. 考察

下痢症患者においてノロウイルス、ロタウイルスについて、アデノウイルスの検出が多く、入院患者の2.5%~16.3%からAdが検出されていた。Ad下痢症による死亡例も報告されている。

アデノウイルスにはA~Gの7つの種に属する90の型が存在する。7種のうちF種は40型および41型から成り、腸管アデノウイルスと呼ばれる。

今回の調査で日本を含むアジアにおいて41型の検出が多いことが明らかになった。ブラジルやタンザニアのように40型が多い国も存在した。

2000年前後でみて、主要な型が変化する傾向がみられ、41型が多くなる傾向がみられた地域と、インドのように40型が多くなっている地域が存在した。下痢症の原因ウイルスとしてノロウイルスおよびロタウイルスが重視される傾向があるが、アデノウイルスは3分の1で14日以上続く下痢症が報告されるなど軽視出来ない。

検査法としてPCRが中心になりつつあるが、ELISAによる検査法も未だ使用されている。ELISAのうちAd40/41を検出する

モノクローナル抗体を使用したキットを用いて特異的な検出が可能である。しかし、IC-kitはF種と他のAd種を区別できない点に留意する必要がある。

### E. 結論

F種アデノウイルスによる下痢症が世界的に報告されている。F種は40および41型を含み、世界的にみると40型が主に検出される国もあるが、日本は41型がドミナントである。Adによる下痢症は41型で14日以上続くことが報告されるなど軽症とはいえず、そのサーベイランスが重要と考えられた。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表 論文発表

- 1: Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Hanaoka N, Fujimoto T, Uchio E. Evaluation of adenovirus amplified detection of immunochromatographic test using tears including conjunctival exudate in patients with adenoviral keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Apr;257(4):815-820.
- 2: Hanaoka N, Ito S, Konagaya M, Nojiri N, Yasuda M, Fujimoto T, Deguchi T. Infectious human adenoviruses are shed in urine even after disappearance of urethral symptoms. *PLoS One.* 2019 Mar 6;14(3):e0212434.
- 3: Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, Tsukahara-Kawamura T, Uchio E, Kaneko H. Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral conjunctivitis. *J Med Virol.* 2019 Jan 19.

- 4:** Matsuura K, Terasaka Y, Uchio E, Saeki Y, Fujimoto T, Hanaoka N, Miyazaki D, Inoue Y. Human adenoviral type 54 keratoconjunctivitis accompanied by stellate keratitis and keratic precipitates: two cases. *BMC Ophthalmol.* 2019 Jan 7;19(1):7.
- 5:** Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K; Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev.* 2018 Dec 26.
- 6:** Takahashi S, Metcalf CJE, Arima Y, Fujimoto T, Shimizu H, Rogier van Doorn H, Le Van T, Chan YF, Farrar JJ, Oishi K, Grenfell BT. Epidemic dynamics, interactions and predictability of enteroviruses associated with hand, foot and mouth disease in Japan. *J R Soc Interface.* 2018 Sep 12;15(146).
- 7:** Thongprachum A, Fujimoto T, Takanashi S, Saito H, Okitsu S, Shimizu H, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Detection of nineteen enteric viruses in raw sewage in Japan. *Infect Genet Evol.* 2018 Sep;63:17-23.
- 8:** Tsukahara-Kawamura T, Fujimoto T, Gonzalez G, Hanaoka N, Konagaya M, Arashiro T, Saeki Y, Uchio E. Epidemic Keratoconjunctivitis Cases Resulting from Adenovirus Types 8 and 54 Detected at Fukuoka University Hospital between 2014 and 2015. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jul 24;71(4):322-324.
- 9:** Tatsumi C, Iizuka S, Mita T, Wada M, Hanaoka N, Fujimoto T. First Identification of Human Adenovirus 57 (HAdV-57) in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jul 24;71(4):259-263.
- 10:** Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Oosako H, Hanaoka N, Hinokuma R, Fujimoto T. Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with epidemic keratoconjunctivitis since 2015 in Japan. *J Med Virol.* 2018 May;90(5):881-889.
- 11:** Nakamura H, Fujisawa T, Suga S, Taniguchi K, Nagao M, Ito M, Ochiai H, Konagaya M, Hanaoka N, Fujimoto T. Species differences in circulation and inflammatory responses in children with common respiratory adenovirus infections. *J Med Virol.* 2018 May; 90(5):873-880.

#### 学会発表

- 藤本嗣人、高橋健一郎、花岡希、田村まり子、鈴木葉子、杉原茂孝、渡邊日出海 . Simultaneous diagnosis of group A Streptococcus and Adenovirus of pharyngitis patients were useful for judicious antibiotic use . 第66回日本ウイルス学会学術集会 . 10月28 - 30日 , 2018年 , 京都市 .
- THONGPRACHUM Aksara, NOMURA Akiko, TAKANASHI Sayaka, FUJIMOTO Tsuguto, OKITSU Shoko, HAYAKAWA Satoshi, USHIJIMA Hiroshi . Further study of detection of enteric viruses in raw sewage in Japan. 第66回日本ウイルス学会学術集会 . 10月28 - 30日 , 2018年 , 京

都市 .

3. 藤本嗣人 . アデノウイルスの型と疾患・流行 . 第59回 日本臨床ウイルス学会 . 6月9 - 10日, 2018年, 大宮市.
4. Kazuhiro Yoshida, Tsuguto Fujimoto, Masamichi Muramatsu, Hiroyuki Shimizu . 深層学習を用いた手足口病症例報告数の予測 . 10月28 - 30日, 2018年, 京都市 .
5. 川村朋子、花岡希、藤本嗣人、小長谷昌未、内尾英一 . 新型アデノウイルス(53, 54, 56型)に対する米国イムノクロマトキットの評価 . 角膜カンファレンス2019. 2月7 - 9日, 2019年, 京都市 .

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

- 1 . 特許取得  
該当なし
- 2 . 実用新案登録  
該当なし
- 3 . その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書  
薬剤耐性菌病原体サーベイランスの活用と精度管理

研究分担者	鈴木里和	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
研究協力者	松井真理	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
	菅井基行	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
	川上千晶	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	柿本健作	国立感染症研究所	感染症疫学センター

### 研究要旨

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）病原体サーベイランス実施体制が整備されたことを受け、採取日が平成29年1月から12月までの検体についての集計結果を公表した。平成30年7月17日現在でCRE865株の検査結果がNESID病原体サーベイランスシステムに登録されており、これは同期間の患者報告数(N=1660)の約半数に該当した。CREのうちカルバペネマーゼ遺伝子が検出された株は239株（28%）であり、IMP型のカルバペネマーゼ遺伝子検出株の割合や、菌種分布の地域差が日本国内においても明確に存在することも明らかとなった。

精度管理についても検討を行った。稀な遺伝子型や表現型と遺伝子の不一致といった疑義のある報告については報告がなされ次第該当自治体に問い合わせを行い、必要に応じてシーケンス解析結果を反映させる体制を整備することでデータ精度の担保を図った。

患者報告と病原体サーベイランスの活用のため、国立感染症研究所感染症疫学センターと薬剤耐性研究センターとのテレカンファレンスを毎週開催し、リスク評価を行った。平成30年10月から12月の8回のカンファレンスにおいて44件の評価を行い、うち26件については自治体に対応などの確認を行った。

### A．研究目的

薬剤耐性菌の病原体サーベイランスは、平成29(2017)年3月にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症届出症例より分離された菌株について、地方衛生研究所（地研）において試験解析を行い報告する旨通知が発出された。平成29年にはNESID病原体サーベイランスシステムへの登録体制も整備され、CRE病原体サーベイランスが本格的に稼働を開始した。本年度は本サーベイランスにおいて集積したデータの精度管理と解析手法、自治体および国における活用方法についての検討を行った。

### B．研究方法

#### 1. 地研へのCRE病原体サーベイランスシステム入力確認

病原体サーベイランスには報告期限に関する取り決めなどが定められていないことから、平成29年（2017年）のCRE病原体サーベイランスデータについては、平成30年1月にレファレンスセンターメーリングリストを通じて、2月中の登録を各地研に依頼した。その後仮集計を経て本年度（平

成30年4月以降）も複数回にわたり登録の依頼を薬剤耐性菌レファレンスセンターメーリングリストや個別の依頼などにより実施した。平成30（2018）年のデータについても9月及び12月に入力の依頼を行った。

#### 2. サーベイランスデータ精度管理

サーベイランスデータの精度およびデータの可用性を担保するため、以下の内容を対象として登録した自治体に内容の確認もしくは修正を依頼した。

- 異なる入力形式
- 原則実施すべき検査項目の未実施
- 遺伝子検査と表現型検査の不一致
- 海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性例で、海外渡航歴無しまたは不明のもの

なお、4.については、誤入力ではなかった場合、PCR産物のシーケンス解析による確認を依頼し、地研において実施が困難な場合は国立感染症研究所薬剤耐性研究センターにおいて実施した。

#### 3. 病原体サーベイランス結果の活用

2017年のCRE菌株の病原体サーベイランスデータについては、精度管理終了後その結果をカルバペネマーゼ遺伝子の保有状

況を中心に集計し公開した。NESID 病原体サーベイランスシステムには保菌例（発症無し）由来の菌株検査情報も登録されているため、「発症あり」の検体のみ集計対象とした。

一方、サーベイランスであることから、継続的かつ迅速にそのデータを確認し対策に活用していく必要がある。NESID 患者報告のデータについては、感染研感染症疫学センターが毎週確認し、患者報告が同一地域や同一病院において集積していないか等のリスク評価を行い、必要に応じては保健所等の自治体に対応の有無を確認している。病原体サーベイランスのデータも合わせてリスク評価を行うため、定期的（週 1 回）にテレカンファレンスを実施した。

### C. 研究結果

#### 1. CRE 病原体サーベイランス報告状況

検体採取日が 2017 年 1 月 1 日~12 月 31 日までのデータについては 2018 年 7 月 17 日に取得したデータを最終データとして解析を行った。2017 年の感染症発生動向調査報告数は 2018 年 5 月 1 日現在で 1660 例であったのに対し、病原体検出情報システムには 865 名由来の 865 株が登録されており感染症発生動向調査患者報告数の 52%に該当した。2017 年の患者報告数に対する病原体サーベイランスの届け出割合の推移を表 1 に示す。

表 1 2017 年 CRE 病原体サーベイランス報告割合

	CRE 病原体サーベイランス報告数	CRE 感染症発生動向調査報告数	病原体サーベイランス報告割合
1-3 月	110	366	30%
4-6 月	207	376	55%
7-9 月	291	491	59%
10-12 月	257	427	60%
計	865	1660	52%

2017 年 3 月の通知発出前の発症例であっても 30%において病原体検査結果が報告されていた。その後報告割合が上がり、10-12 月期は約 60%となった。

2018 年上半期（1 月 1 日~6 月 30 日）については 2018 年末から 2019 年初めに取得したデータで 65%を超えていた。

#### 2. サーベイランスデータの精度管理

2017 年に採取された検体の精度管理対象となった検体数と自治体数を表 2 に示す。

表 2 2017 年 CRE 病原体サーベイランス精度管理対象検体数

	検体数 (自治体数)
入力形式の誤り	137 (22)
原則実施すべき検査項目の未実施	71(9)
遺伝子検査と表現型検査の不一致	11(7)
渡航歴の無い海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性例	10(6)

2017 年はサーベイランス開始年でもあり、入力形式の誤りに対する修正依頼が最も多かった。しかし、それらは 2018 年（平成 30 年）を通じて著減した。

必須検査の未実施（9 自治体 71 件）については、予算などの関係で検査項目を限定しているなど、特定の自治体に偏る傾向があった。一方海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出例についてはシーケンスで確定されていた例がほとんどであったが 2 自治体の 2 検体では、シーケンス解析により PCR による非特異バンドであったことが確認されたため、修正対応した。

#### 3. 病原体サーベイランス結果の活用

2017 年の 865 名由来 865 株の検査結果について集計解析を行った。分離検体、菌種の内訳は患者報告とほぼ同様で、尿検体が最も多く 29%、ついで血液髄液などの無菌検体（26%）、呼吸器検体（17%）であった。菌種は *Klebsiella aerogenes* が最も多く 32%、次いで *Enterobacter cloacae*(29%)、*Klebsiella pneumoniae*(12%)、*Escherichia coli*(10%)とこれも患者報告とほぼ同じ傾向をしめした。

対象 865 株のうち、少なくとも一つのカルバペネマーゼ遺伝子が検出された株の割合は 239 株（28%）であった。そのうち 227 株（95%）が IMP 型であった。菌種別の IMP 型検出株の割合を見ると分離数の最も多い *K. aerogenes* は 0%と IMP 型陽性株がなく、次いで分離数多い *E. cloacae* が 29%、*K. pneumoniae*、*E. coli* がそれぞれ 58%、52%と菌種による差異を認めた。

CRE 菌株における IMP 型検出株の割合については地域差があり、全国で 26%に対し、近畿ブロックは 163 株中 66 株（40%）と高く、一方で北海道東北新潟ブロックは 91 株中 16 株（18%）、東海北陸ブロックは 45 株中 6 株（13%）と低かった。また、IMP 型のカルバペネマーゼ遺伝子検出株の菌種の分布も関東地域では *E. cloacae* が最も多いのに対し、近畿では *K. pneumoniae*、中国四国では *E. coli* が最も多く明確な地域差を認めた。しかしブロックによっては報告

率が低く、地域の特性が十分にデータに反映されていない可能性が危惧された。

海外型カルバペネマーゼ遺伝子は 13 株より検出されうち 3 自治体 8 株は分離元患者に海外渡航歴のない国内例と考えられた。8 株のうち 5 株が NDM 型であり、残り 3 株は KPC 型であった。

これらの結果については病原微生物情報 (IASR) 2018 年 9 月号で公表した

また、患者・病原体 CRE サーベイランスの活用として 2018 年 10 月 10 日より毎週感染研の感染症疫学センター (IDSC) と薬剤耐性菌研究センター (AMR-RC) との間で平成 30 年度中に計 22 回のテレカンファレンスを実施した。

IDSC は薬剤耐性菌感染症届出データ (患者報告、CRE 以外のバンコマイシン耐性腸球菌も含む) を解析し、特定の地域や医療機関に集積が見られた場合に事例として取り上げた。また、AMR-RC は海外渡航歴のない海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出例の報告が確定した場合、および地研などからアウトブレイクに関する相談などを受けた場合を事例として取り上げた。

2018 年 10 月 30 日から 12 月 25 日までの 8 回のテレカンファレンスでは IDSC が 33 件、AMR-RC が 11 件の計 44 件の事例を取り上げうち 35 件 (80%) がサーベイランスデータに基づく探知であった。44 件のうち、リスク評価後に自治体に対応を確認した事例は 26 件 (60%) であった。

#### D. 考察

平成 29 (2017) 年の CRE 病原体サーベイランスの報告割合は通知発出前や直後ではやや低めであったが、その後は 6 割から 7 割と上昇した。報告状況を評価するにあたり問題となったのは、集計のタイミングである。発生動向調査の患者報告については、発症後 7 日以内に報告することが定められているが、病原体サーベイランスには報告に関する期限が定められていない。そのため、自治体によっては一定期間の試験結果をまとめて NESID に報告することもあり、データを取得し集計するタイミングによってデータ内容が大きく変わることがあった。また、患者報告の年報のような確定報を作成することが現時点では困難である。今後病原体サーベイランスにおいても報告期限を設けることなどを検討することが必要と考えられた。

病原体サーベイランスのデータ精度として、開始当初はデータの質よりも、報告フォーマットの誤りといった形式的な問題が主であったが、修正依頼の継続やレファレンスセンターからの情報提供を通じてこれらについては大きく改善した。将来的には、

NESID システムに入力項目を整備することで、このような形式的な誤りはほぼ無くすることが可能であり、また効率化にも貢献すると思われる。一方、表現型と遺伝子型の不一致や、稀な遺伝子型が検出された場合のシーケンス解析による確認といった質的な精度管理については、今後も継続的に問い合わせ等で確認するとともに、報告前に各地研で確認すべき内容を病原体検出マニュアル等に記載するといった対応が必要と考えられた。

サーベイランスデータの活用のため、平成 29 (2017) 年に採取された検体で、かつ平成 30 (2018) 年 7 月までに報告されたデータについては IASR に公表した。IMP 型カルバペネマーゼ産生菌の地域別割合や菌種の偏りなど有用な情報を提供できたと考えられるが、一方で、文字数の制限などもあり、掲載できなかった情報も多い。今後はインフルエンザなど他の病原体を参考にしつつ、自治体が活用しやすいよう、より多くのデータをエクセル形式などで公表できるよう検討することが必要と思われる。

病原体サーベイランスの対策への直接的な活用として、毎週のデータ確認と患者報告データとの統合によるリスク評価を開始した。病原体サーベイランスのシステムには医療機関名が含まれていないため、同一医療機関内での集積の有無が評価できない。また、前述のように報告期限の規定がないため、患者発生が無いのか、試験が未実施なのか、実施されていても未報告なのかが確認できない。これらは患者報告のデータベースと比較することで確認可能であるが、患者報告と病原体報告を連結させる NESID ID が未登録の病原体サーベイランスデータもあり、今後システムの改善や入力項目の周知が必要と思われる。

#### E. 結論

平成 29 (2017) 年 3 月の通知発出と報告形式が整備を受け、実質的な CRE の病原体サーベイランスが実質的に開始された。患者報告数に対する病原体サーベイランス報告率も徐々に上昇した。今後は報告期限や試験結果の確認方法などを整備するとともに、サーベイランスデータの活用を推進するため、より有効な情報の還元方法の検討が必要と思われた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Kubota H, Uwamino Y, Matsui M, Sekizuka T, Suzuki Y, Okuno R, Uchitani Y, Ariyoshi T, Aoki W, Suzuki S, Kuroda M, Shinkai T, Yokoyama K, Sadamasu K,



Funakoshi T, Murata M, Hasegawa N, Iwata S. FRI-4 carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex isolated in Tokyo, Japan. *J Antimicrob Chemother.* 73(11), 2969-2972. 2018

2. 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 同 感染症疫学センター, 全国地方衛生研究所. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 ( carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE ) 病原体サーベイランス, 2017 年. *IASR* Vol. 39 p162-163: 2018 年 9 月号.

3. 松井真理、鈴木里和、菅井基行. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌病原体サーベイランス報告状況. *IASR* Vol. 40 p19-20: 2019 年 2 月号.

4. 柿本健作、川上千晶、山岸拓也、島田智恵、砂川富正、松井玉乃、大石和徳、松井真理、鈴木里和、菅井基行. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症サーベイランス情報の活用. *IASR* .Vol. 40 p20-21: 2019 年 2 月号  
学会発表

1. 松井真理、川上千晶、鈴木里和、松井珠乃、大石和徳、菅井基行. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌病原体サーベイランス, 2017 年. 第 47 回薬剤耐性菌研究会. 11 月 16 日 17 日. 2019 年、長野市.

2. 川上千晶、松井真理、鈴木里和、松井珠乃、大石和徳、四宮博人、調恒明、菅井基行. 感染症発生動向調査と病原体検出情報システム報告に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の疫学. 第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4 月 4 日-6 日. 2019 年、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む。 )

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの  
強化に関する研究」

### 分担研究報告書

#### カンピロバクター・レファレンス

研究分担者	朝倉 宏	国立医薬品食品衛生研究所
研究協力者	山本章治	国立感染症研究所
研究協力者	今野貴之	秋田県健康環境センター
研究協力者	赤瀬 悟	東京都健康安全研究センター
研究協力者	山田和弘	愛知県衛生研究所
研究協力者	坂田淳子	大阪健康安全基盤研究所
研究協力者	尾羽根紀子	山口県環境保健センター
研究協力者	原田誠也	熊本県保健環境科学研究所
研究協力者	大西 真	国立感染症研究所

**研究要旨：**カンピロバクターによる感染症の発生動向の探知に資するため、6 レファレンスセンターの協力を得て、1) 散发事例由来株を主な対象として、薬剤耐性プロファイル及び Penner 血清型別を調査した。2) また、Penner-PCR 法による型別試験を行い、Penner 血清型別との整合性を検討した。1) については、*C. jejuni* 計 122 株について薬剤感受性試験を実施し、シプロフロキサシンが 57% (N=69)、テトラサイクリンが 30% (N=37)、エリスロマイシンが 4% (N=5) の耐性頻度であることを確認した。Penner 血清型別試験では、型別判定された 142 株の内訳を調査し、D 群が 30 株 (21%)、O 群が 22 株 (15%) と多い状況にあった。2) については、前年度認められた Penner 血清型別法による低い型別率の向上に資するため、Penner 血清型が判明した 142 株を対象に Penner-PCR 法により同等性を評価したところ、136 株 (95.8%) で一致性が確認された。今後 Penner-PCR 法における陽性対照を確保し同法の普及を進めた上で、国際動向を踏まえた型別法の平準化を検討することも必要と思われる。

#### A. 研究目的

主として食品が媒介する細菌性感染症のうち、カンピロバクター・ジェジュニ/コリによるものは最も高頻度に発生している。本分担研究では、6 レファレンスセンターの協力の下、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、カンピロバクター感染症の発生動向、並びに原因物質の危害性とその検査法に関する問題点と改善措置について検討を行うこと目的として、検討を行ったので報告する。

#### B. 研究方法

##### 1. 活動体制

本分担研究では、国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所を含む、全国 6 地方衛生研究所により構成されるカンピロバクター・レファレンスセンターの活動成績をまとめ、報告することとした。

##### 2. 薬剤感受性試験及び Penner 血清型別

###### 1) 薬剤感受性試験

カンピロバクター・ジェジュニ散発事例由来株を対象として、平成30年度には、EU-CAST法に準拠したディスク拡散法を用いて統一的な試験方法とした。その概要は以下のとおりである。

試薬及び器具・器材等

- ①薬剤感受性用寒天平板：5%馬脱繊維血及び20 mg/mL β-NAD 加 MH-F 寒天培地
- ②菌液調整用：滅菌生理食塩水
- ③薬剤ディスク：BD センシディスク エリスロマイシン (EM)， テトラサイクリン (TC)， シプロフロキサシン (CPF)
- ④白金線， 白金耳
- ⑤滅菌済綿棒
- ⑥滅菌済ピンセット
- ⑦ふ卵器：通常のふ卵器の場合は、市販の微生物用ガスパック等を利用する。微生物環境を維持できるふ卵器も使用可能とする。

操作上の注意について

- ①菌株：前日に供試菌株を非選択分離培地に分離培養し、1種類の菌であることを確認した上で使用する。
- ②試薬は室温に戻してから使用すること。
- ③MH-F 平板は、接種菌の滑走を抑制するため、十分に乾燥させてから使用すること。20-25℃で一夜自然乾燥、または 35℃で蓋を開けた状態で15分乾燥を目安とする。

試薬等の調整方法

- ① β-NAD：滅菌蒸留水を用いて終濃度20mg/mLに調整し、0.2µm径フィルターを用いて濾過滅菌したものをストック溶液とする。長期保存は、-20℃で凍結するが、再凍結を繰り返さないこと。
- ②MH-F 平板：MH 寒天培地を指示書に従い、計量後、蒸留水に溶解し、オートクレーブ滅菌する。約 42~45℃に冷却後、培地 1L に対し 50mL の馬脱繊維血と 1mL の β-NAD ストック溶液（上述）を加え、速やかに混和させる。シャ

ーレに厚さ 4±0.5 mmとなるよう（90 mm径の場合には約 25mL）、混合培地溶液を平らな場所で無菌的に注ぎ入れ、静置して固化させる。保存する場合には、冷蔵保存して差し支えない。なお、保存期間は各所が定める規則に準じること。

測定（操作）方法

①接種菌液の調整：MH 寒天平板に分離した菌株（37±1℃・24~48 時間または 42℃・24 時間培養）を滅菌生理食塩水または MH ブロスに懸濁し、McFarland 0.5 に調整する。

① 接種・培養

調整菌液に滅菌綿棒を浸し、余液を試験管壁で取り除く。ただし、本菌は乾燥に弱いため、固く絞り過ぎないこと。

③MH-F 平板に塗抹する。平板を約 60° ずつ回転させた位置から、3回塗抹する。綿棒に菌液をつけるのは最初に行った1回でよい。

④滅菌ピンセットを用いてディスクを置く。寒天培地に密着させるため、ピンセットでディスクを適度に押さえる。42℃（24 時間）で微生物培養する。

注意：①から③の操作は、出来るだけ迅速に行う。特に、菌を塗抹した寒天平板培地を長時間大気中に置かないようにする。

判定

培養後、シャーレの蓋を取り、約 30 cm離れた位置から目視観察し、ディスク周囲に形成された阻止円直径を測定・記録する。耐性・感受性の判定基準は以下のとおりである。

薬剤	EUCAST	
	耐性 (R) ( < mm)	感受性 (S) ( ≥ mm)
EM	C. jejuni 20, C. coli 24	
CPF	26	
TC	30	

2) Penner 血清型別

上記の分離株を対象として、カンピロバクターLA「生研」及びカンピロバクター免疫血清を指示書に従って用い、Penner血清型別を行った。

### 3. Penner-PCR法

Polyらの報告(PLoS One. 2015; 10(12): e0144349.)に従い、多糖莢膜(CPS)遺伝子領域を標的とするマルチプレックスPCR法により、血清型別が決定された計142株を対象としてPCR型別法の成績を創出し、血清型別成績との一致性を評価することとした。なお、同法の陽性対照DNAについては全てを調整可能な状況にはないため、限定的な配布とした。

## C. 結果

### 1. *C. jejuni*株の薬剤感受性に関する動向

平成30年度に検出された*C. jejuni*計122株を対象に薬剤感受性試験を実施した結果、シプロフロキサシン耐性は69株(56.6%)、テトラサイクリン耐性は37株(30.3%)と高い頻度で認められた(表1)。エリスロマイシン耐性は5株(4.1%)であった(表1)。

なお、*C. coli*株については10株のみが確保され、エリスロマイシン耐性が4株(40%)、テトラサイクリン耐性またはシプロフロキサシン耐性がそれぞれ5株(50%)認められた。3剤に対して感受性を示す株は3株認められた(表1)。

### 2. Penner血清型別

平成30年度に収集され、Penner血清型が同定された*C. jejuni*計142株の内訳を図1に示した。群別の構成としては、D群が30株(21.1%)と最も多く、O群が22株(15.5%)とこれに続いた。B群・C群・F群はそれぞれ13株、14株、12株であった(図1)。

### 3. Penner-PCR法による遺伝子型別

Penner血清型別が可能であった計142株を対象に同遺伝子型別法を実施し、結果の整合性を評価したところ、136株が同一の型別結果を示し、一致率は95.8%であった(表2)。二法間で不一致となった菌株の血清型は、A群、D群、F群、I群であった(表2)。

## D. 考察

*C. jejuni*の薬剤感受性については、これまでの動向とほぼ同様にフルオロキノロン系薬剤であるシプロフロキサシンの耐性率が高いほか、近年ではテトラサイクリン耐性率が増加傾向にあることが確認された。国際的にAMR対策が求められる状況の中、本病原体の薬剤耐性に係る情報収集を継続的に実施することができる本研究班の活動は貴重な体制であり、引き続きこれを継続的に実施することが必要であると思われる。また、*C. coli*の薬剤感受性については、菌株数が相対的に少なく、調査対象とするためには菌株の確保体制を確立した上で検討の在り方を議論すべきと考えられる。

薬剤感受性試験法の統一化は、国際的なAMR情報の集約化を行う上で必要不可欠な課題である。本年度の分担研究では、ディスク拡散法の判定基準として阻止円直径が明示されるEU-CAST法を試行的に採用し、その評価と課題等についてレファレンスセンターに意見を求めた。また、このうち2機関ではCLSI法を平行して実施し、結果の評価を行ったところ、阻止円直径には有意差が認められず、同等性が高いものと考えられた。EU-CAST法の利点は判定基準が明確であることが複数のセンターから挙げられたが、 $\beta$ -NADの添加が労力・費用面から欠点として挙げられた。

血清型別の動向としては、型別不能株がおよ

そ7割を占め、現行の体制を大きく変えないという前提の下では同法の改善が急務の課題であった。本分担研究では、Penner 血清型別の代替法としての遺伝子検査法の有用性が示され、将来的には同法の選択肢の一つとして普及できる可能性が示唆された。喫緊の課題としては陽性対照株の確保が挙げられ、次年度以降これに関する体制整備が求められる状況にあるといえる。

Penner 血清型及び同 PCR 法における標的分子（遺伝子）は菌体表層のギランバレー症候群やミラーフィッシャー症候群の誘発分子と目される多糖構造体であり、同分子の型別法は別途開発評価されている。後者の手法（LOS 型別法）との整合性についても今後の検討課題といえよう。一方でこれらを確立した上では、国際整合性を踏まえた型別法の在り方を検討することが求められる。すなわち、カンピロバクター菌株の分類には詳細な型別化が有効とされ、そもそも血清型別は *C. jejuni*/*C. coli* の同一性判定やモニタリング・サーベイランスには適さないとする国際的認識も踏まえる必要があると思われる。

このほか、*C. coli* については、Penner-PCR 法による型別は直ぐに応用できる状況にはないため、他の型別手法を用いた評価検討を進めることも必要と思われる。

## E. 結論

*C. jejuni* はシプロフロキサシン、テトラサイクリンに対する耐性頻度が高く、これらの動向を引き続きモニタリングする必要がある。分離菌株の型別・分類法として、以前より国内で汎用される Penner 血清型別法を補完する手法として Penner-PCR 法の有用性を示すことができた。一方で分離株の型別・分類法については国際動向を踏まえた形で徐々に検討を

進め、使用目的に応じた体制整備を進めることが情報共有の観点から重要と思われる。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 平成 30 年度の *C. jejuni*, *C. coli* 分離株における薬剤耐性状況

薬剤	<i>C. jejuni</i>		<i>C. coli</i>	
	耐性株数	耐性率%	耐性株数	耐性率%
シプロフロキサシン	69	56.6	4	40.0
テトラサイクリン	37	30.3	5	50.0
エリスロマイシン	5	4.1	5	50.0
感受性	48	39.3	3	30.0
供試株数	122	-	10	-

図 1. 平成 30 年度の *C. jejuni* 分離株における Penner 血清型別

血清型	菌株数
A群	7
B群	13
C群	14
D群	30
E群	1
F群	12
G群	5
I群	4
J群	2
K群	6
L群	4
N群	4
O群	22
P群	2
R群	6
S群	0
U群	1
V群	0
Y群	7
Z群	0
Z 2群	0
Z 4群	0
Z 5群	0
Z 6群	2
Z 7群	0
計	142

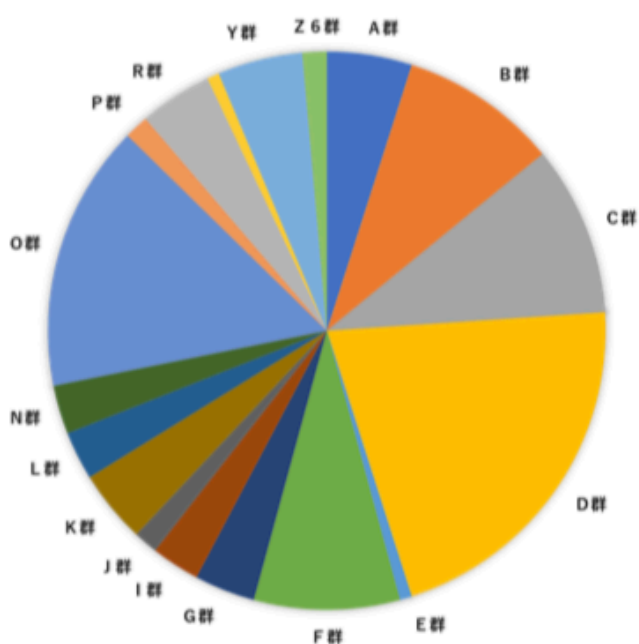


表 2. Penner-PCR 法の Penner 血清型別との一致性に関する評価結果

血清型	菌株数	Penner-PCR法		
		一致株数	不一致株数	一致率 (%)
A群	7	6	1	85.7
B群	13	13	0	100
C群	14	14	0	100
D群	30	28	2	93.3
E群	1	1	0	100
F群	12	11	1	91.7
G群	5	5	0	100
I群	4	2	2	50
J群	2	2	0	100
K群	6	6	0	100
L群	4	4	0	100
N群	4	4	0	100
O群	22	22	0	100
P群	2	2	0	100
R群	6	6	0	100
S群	0	0	0	-
U群	1	1	0	100
V群	0	0	0	-
Y群	7	7	0	100
Z群	0	0	0	-
Z 2群	0	0	0	-
Z 4群	0	0	0	-
Z 5群	0	0	0	-
Z 6群	2	2	0	100
Z 7群	0	0	0	-
計	142	136	6	95.8

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
永宗喜三郎、矢吹彬憲	アメーバとは何か	永宗喜三郎、島野智之、矢吹彬憲	アメーバのはなし	朝倉書店	東京	2018	1-24
永宗喜三郎	食物に潜み「ヒトに害をなす」原生生物	永宗喜三郎、島野智之、矢吹彬憲	アメーバのはなし	朝倉書店	東京	2018	1-24
森 嘉生	風疹	日本臨床ウイルス学会	ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き	春恒社	東京	2018	91-97
森 嘉生	風疹	西條政幸	グローバル時代のウイルス感染症	日本医事新報社	東京	2019	215-219
寺田喜平、森嘉生	風しんワクチン	日本ワクチン学会	ワクチン 基礎から臨床まで	朝倉書店	東京	2018	138-146
蒲地一成、岡田賢司	百日せきワクチン	日本ワクチン学会	ワクチン 基礎から応用まで	朝倉書店	東京	2018	58-68
藤本嗣人	アデノウイルス	日本臨床ウイルス学会	ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き	春恒社	東京	2018	206～211
金子久俊、藤本嗣人	眼科領域感染症 アデノウイルス、ヘルペスウイルス	日本臨床ウイルス学会	ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き	春恒社	東京	2018	291～297
藤本嗣人	ヒトアデノウイルス	日本食品衛生協会	食品衛生検査指針	日本食品衛生協会	東京	2018	711～719
朝倉宏	カンピロバクター	岸本満	Visual 栄養学テキスト「食品衛生学」	中山書店	日本(東京)	2019年1月	45-47

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	雑誌名	巻	ページ	出版年
調 恒明	地方衛生研究所の連携事業による健康危機管理に必要な感染症・食中毒事例の検査精度の向上及び疫学情報解析機能の強化	公衆衛生情報	47	10-12	2018



Kimura H, Shirabe K, Takeda M, Kobayashi M, Tsukagoshi H, Okayama K, Ryo A, Nagasawa K, Okabe N, Minagawa H, Kozawa K.	The Association Between Documentation of Koplik Spots and Laboratory Diagnosis of Measles and Other Rash Diseases in a National Measles Surveillance Program in Japan.	<i>Front Microbiol.</i>	10	269	2019
Suzuki Y, Doan YH, Kimura H, Shinomiya H, Shirabe K, Katayama K.	Predicting Directions of Changes in Genotype Proportions Between Norovirus Seasons in Japan.	<i>Front Microbiol.</i>	10	116	2019
Hashimoto Y, Kurushima J, Nomura T, Tanimoto K, Tamai K, Yanagisawa H, Shirabe K, Ike Y, Tomita H.	Dissemination and genetic analysis of the stealthy vanB gene clusters of Enterococcus faecium clinical isolates in Japan.	<i>BMC Microbiol.</i>	18	213	2018
Furuta T, Hasegawa S, Mizutani M, Iwai T, Ohbuchi N, Kawano S, Tashiro N, Uchida M, Hasegawa M, Motoyama M, Sekino T, Nakatsuka K, Ichihara K, Shirabe K, Ohga S.	Burden of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Infections in Asthmatic Children.	<i>Pediatr Infect Dis J.</i>	37	1107	2018
Nagasawa K, Matsushima Y, Motoya T, Mizukoshi F, Ueki Y, Sakon N, Murakami K, Shimizu T, Okabe N, Nagata N, Shirabe K, Shinomiya H, Suzuki W, Kuroda M, Sekizuka T, Suzuki Y, Ryo A, Fujita K, Oishi K, Katayama K, Kimura H.	Genetic Analysis of Human Norovirus Strains in Japan in 2016-2017.	<i>Front Microbiol.</i>	18	1	2018

Amemura-Maekawa J, Kura F, Chida K, Ohya H, Kanatani JI, Isobe J, Tanaka S, Nakajima H, Hiratsuka T, Yoshino S, Sakata M, Murai M, Ohnishi M; Working Group for Legionella in Japan	<i>Legionella pneumophila</i> and other <i>Legionella</i> species isolated from legionellosis patients in Japan between 2008 and 2016.	Appl Environ Microbiol	84	e00721-18	2018
Imai T, Matsumura T, Mayer-Lambertz S, Wells CA, Ishikawa E, Butcher SK, Barnett TC, Walker MJ, Imamura A, Ishida H, Ikebe T, Miyamoto T, Ato M, Ohga S, Lepenies B, van Sorge NM, Yamasaki S.	Lipoteichoic acid anchor triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group A <i>Streptococcus</i> infection.	Proc Natl Acad Sci USA			In press
Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, Ichibayashi R, Fukui Y, Satoh T, Tsubota T, Honda M, Ishii Y, Tateda K, Ato M.	Streptococcal toxic shock syndrome caused by $\beta$ -hemolytic streptococci: clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases.	J Infect Chemother.			In press
案浦健	マラリアワクチン開発の現状と展望	日生研たより	64	59-64	2018
Tsuboi, M., Kutsuna, S., Kato, Y., Nakayama, E., Shibasaki, K., Tajima, S., Takasaki, T., Katanami, Y., Yamamoto, K., Takeshita, N., Hayakawa, K., Kanagawa, S., Ohmagari, N.	Autochthonous Chikungunya fever in traveler returning to Japan from Cuba.	Emerging Infectious Diseases	22	1683-1685	2016
Takaya S, Kutsuna S, Nakayama E, Taniguchi S, Tajima S, Katanami Y, Yamamoto K, Takeshita N, Hayakawa K, Kato Y, Kanagawa S, Ohmagari N.	Chikungunya fever in traveler from Angola to Japan, 2016.	Emerging Infectious Diseases	23	156-158	2016

田島茂	日本脳炎	化学療法領域	33	1635-1643	2017
Taira, M., Ogawa, T., Nishijima, H., Yamamoto, K., Hotta, C., Akita, M., <u>Tajima, S.</u> , Saijo, M.	The first isolation of Zika virus from a Japanese patient who returned to Japan from Fiji in 2016.	Japanese Journal of Infectious Diseases	70	586-589	2017
Katanami, Y., Kutsuna S., Tajniguchi, S, <u>Tajima, S.</u> , Takaya S., Yamamoto, K., Takeshita, N., Hayakawa, K., Kanagawa, S., Kato, Y., Ohmagari, N.	Detection of Zika virus in a traveler from Vietnam to Japan.	Journal of Travel Medicine	24	Tax031	2017
Hashimoto, T., Kutsuna, S., <u>Tajima, S.</u> , Nakayama, E., Maeki, T., Taniguchi, S., Lim, C-K., Katanami, Y., Takeshita, N., Hayakawa, K., Kato, Y., Ohmagari, N.	Importation of Zika virus from Vietnam to Japan, November 2016.	Emerging Infectious Diseases	23	1223-1225	2017
Suzuki, T, Kutsuna, S., Taniguchi, S., <u>Tajima, S.</u> , Maeki, T., Kato, F., Lim, C-K., Saijo, M., Tsuboi, M., Yamamoto, K., Morioka, S., Ishikane, M., Hayakawa, K., Kato, Y., Ohmagari, N.	Dengue virus exported from Cote d'Ivoire to Japan, June 2017.	Emerging Infectious Diseases	23	1758-1760	2017
Tsuboi, M., Kutsuna, S., Maeki, T., Taniguchi, S., <u>Tajima, S.</u> , Kato, F., Lim, C.K., Saijo, M., Takaya, S., Katanami, Y., Kato, Y., Ohmagari, N.	Dengue virus type 2 in travelers returning to Japan from Sri Lanka, 2017.	Emerging infectious Diseases	23	1931-1933	2017

Hashimoto, T., Kutsuna, S., Maeki, T, <u>Tajima, S.</u> , Takaya, S., Katanami, Y., Yamamoto K., Takeshita, N., Hayakawa, K., Kato, Y., Kanagawa, S., Ohmagari, N.	A case of dengue fever imported from Burkina Faso to Japan in October 2016.	Japanese Journal of Infectious Diseases	70	675-677	2017
Kawamori F, Shimazu Y, Sato H, Monma N, Ikegaya A, Yamamoto S, Fujita H, Morita H, Tamaki Y, Su H, Shimada M, Takamoto N, Shimamura Y, Masuda S, Ando S, Ohashi N	Evaluation of Diagnostic Assay for Rickettsioses Using Duplex Real-Time PCR in Multiple Laboratories in Japan.	Jpn J Infect Dis.	71	267-273	2018
安藤秀二	つつが虫病とは .	新薬と臨床	67	70-74(1246-1250)	2018
安藤秀二	マダニ媒介性の日本紅斑熱と紅斑熱群リケッチア症	人と動物の共通感染症研究会ニュースレター	17	9-12	2018
佐藤寛子、村井博宜、石田晋之介、藤田博己、安藤匡子、安藤秀二	秋田県のマダニ刺咬症例における紅斑熱群リケッチア感染の検索 .	3. 衛生動物学雑誌	69	49-54	2018
佐藤(大久保)梢、高野愛、高娃、安藤秀二、川端寛樹	ダニ媒介性感染症-国内に常在する感染症を主に-.	衛生動物学会誌			(in press)
後藤明子,筒井理華,高橋雅輝,北川和寛,堀田千恵美,小澤広規,板持雅恵,大沼正行,西澤佳奈子,葛口剛,伊藤雅,中田恵子,三好龍也,,中野守,濱島洋介,磯田美穂子,吉富秀亮,諸石早苗,吉田弘	平成 28 年度ポリオ環境水サーベイランス(感染症流行予測調査事業および調査研究)にて検出されたエンテロウイルスについて	病原体検出情報	39	67-69	2018
吉田弘	海外における無菌性髄膜炎等を対象とした病原体サーベイランスの動向	病原体検出情報	39	101-102	2018
吉田弘	ポリオ根絶計画の最終段階と環境水サーベイランスの意義	日本小児科医学会会報	55	124-127	2018

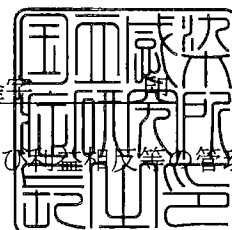
森 嘉生	風疹ウイルスに関する最新情報・風しん含有ワクチンの製造方法	臨床とウイルス	46	346-352	2018
Zomer A, Otsuka N, Hiramatsu Y, Kamachi K, Nishimura N, Ozaki T, Poolman J, Geurtsen J.	<i>Bordetella pertussis</i> population dynamics and phylogeny in Japan after adoption of acellular pertussis vaccines	Microbial Genomics	4(5)	e000180	2018
御手洗聡	結核菌サーベイランスの構築	公衆衛生	82	28-33	2018
Takahashi N, Matsuoka S, Thi Minh TT, Naruse TK, Kimura A, SHiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Matano T, Ngyyen Thi LA	Human lucoyto-antigen associated gag and nef polymorphisms in HIV-1 subtype A/E-infected individuals in Vietnam.	Microbes and Infection	(In press)		2018
Kato H, Kanou K, Arima Y, Ando F, Matsuoka S, Yoshimura K, Matano T, Matsui T, Sunagawa T, Oishi K	The importance of accounting for testing and positivity in surveillance by time and place: an illustration from HIV surveillance in Japan	Epidemiol Infect	146	2072-2078	2018
松岡佐織	2015年以降の日本国内HIV感染発生動向	病原微生物体検出情報(IASR)	29	151	2018
中村麻子、吉富秀亮、小林孝行、芦塚由紀、梶原淳睦、松岡佐織	福岡県のHIV/AIDS発生動向および保健所HIV検査陽性検体の解析	病原微生物体検出情報(IASR)	29	151-153	2018
藤本嗣人	【迅速診断キットの現状-その長所・改良すべき点-】アデノウイルスの迅速診断の現状(2017年)	臨床とウイルス	45(3)	105 ~ 109	2017
藤本 嗣人、花岡希	【腎と透析ベッドサイド検査事典】(第10章)感染マーカー、感染症検査アデノウイルス	腎と透析	84増刊	287 ~ 289	2018
藤本嗣人、小林正明	手足口病と咽頭結膜熱について	こころとからだの健康	234(8)	68 ~ 69	2017

Kubota H, Uwamino Y, Matsui M, Sekizuka T, Suzuki Y, Okuno R, Uchitani Y, Ariyoshi T, Aoki W, Suzuki S, Kuroda M, Shinkai T, Yokoyama K, Sadamasu K, Funakoshi T, Murata M, Hasegawa N, Iwata S.	FRI-4 carbapenemase-producing Enterobacter cloacae complex isolated in Tokyo, Japan	J Antimicrob Chemother.	73(11)	2969-2972	2018
国立感染症研究 所薬剤耐性研究 センター,同感染 症疫学センター, 全国地方衛生研 究所.	カルバペネム耐性腸内 細菌科細菌 ( carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE)病原体サーベイラ ンス, 2017年.	IASR	Vol. 39	p162-163	2018年
松井真理、鈴木里 和、菅井基行.	カルバペネム耐性腸内 細菌科細菌病原体サー ベイランス報告状況.	IASR	Vol.40	p19-20	2019年
柿本健作、川上千 晶、山岸拓也、島 田智恵、砂川富 正、松井玉乃、大 石和徳、松井真 理、鈴木里和、菅 井基行.	カルバペネム耐性腸内 細菌科細菌感染症サー ベイランス情報の活用.	IASR	Vol.40	p20-21	2019年

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆幸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 真菌部 部長

(氏名・フリガナ) 宮崎義継 (ミヤザキ ヨシツグ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

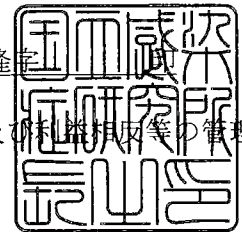
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 細菌第一部・主任研究官  
(氏名・フリガナ) 前川 純子・マエカワ ジュンコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 当該企業と共同研究契約・秘密保持契約を締結し、研究方法を共有、研究情報予備技術を供与していること、および、当該企業からの所外研究員の受け入れにについて、研究分担者と情報を共有し、報告書作成及び論文掲載に当たっては、当該企業の研究参加者を明示すること)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



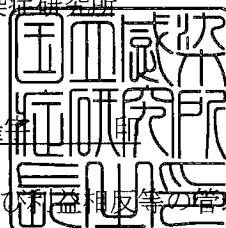
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 細菌第一部・主任研究官

(氏名・フリガナ) 池辺忠義・イケベタダヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

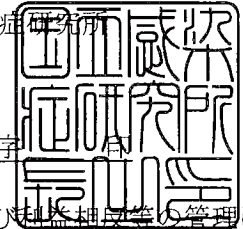
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 寄生動物部・室長  
(氏名・フリガナ) 永宗喜三郎・ナガムネキサブロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

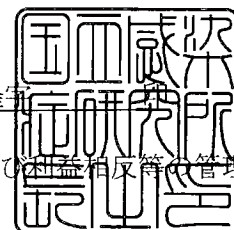
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆幸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第1部・室長

(氏名・フリガナ) 林 昌宏・イム チャンガン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

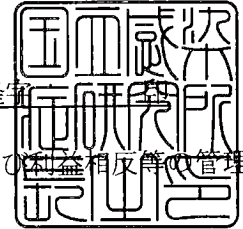
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆幸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第一部・室長  
(氏名・フリガナ) 安藤 秀二・アンドウ・シュウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

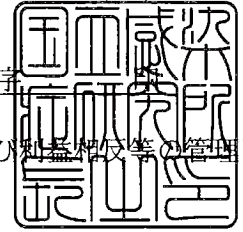
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 脇田 隆宇



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第二部・主任研究官  
(氏名・フリガナ) 吉田 弘 (ヨシダ ヒロム)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

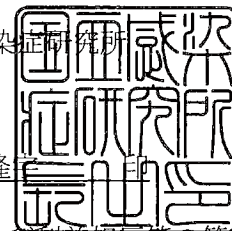
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第三部・室長

(氏名・フリガナ) 森 嘉生・モリ ヨシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

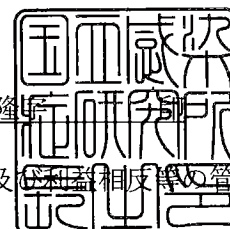
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 細菌第二部・室長  
(氏名・フリガナ) 蒲地 一成・カマチ カズナリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) なし

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆幸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 獣医科学部・部長  
(氏名・フリガナ) 森川 茂 (モリカワ シゲル)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

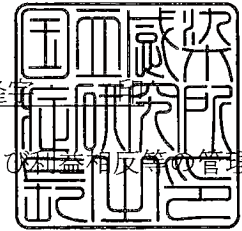
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 脇田 隆生



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに質する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) エイズ研究センター・主任研究官  
(氏名・フリガナ) 松岡 佐織・マツオカ サオリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) \_\_\_\_\_

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

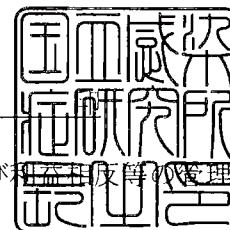
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 脇田 隆字



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・第四室長  
(氏名・フリガナ) 藤本 嗣人・フジモト ツグト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

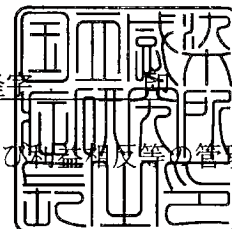
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬剤耐性研究センター・室長  
(氏名・フリガナ) 鈴木里和 (スズキ サトワ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 山口県環境保健センター

所属研究機関長 職名 所長

氏名 調 恒明 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 山口県環境保健センター  
(氏名・フリガナ) 調 恒明 ・ シラベ コウメイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

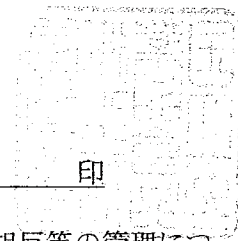
平成31年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴宏 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究

(H28 - 新興行政 - 一般 - 006)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 食品衛生管理部・部長

(氏名・フリガナ) 朝倉 宏 ・ アサクラ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

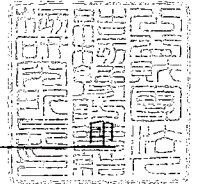
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 公益財団法人結核予防会  
結核研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 加藤 誠也



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 抗酸菌部 部長  
(氏名・フリガナ) 御手洗 聡 ミタライサトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。