

201429016A

厚生労働科学研究費補助金
健康安全・危機管理対策総合研究事業

地方衛生研究所における病原微生物検査の
外部精度管理の導入と継続的实施のための事業体制の
構築に関する研究(H26-健危-一般-001)

平成26年度 総括・分担研究報告書

平成27年3月

研究代表者

佐多 徹太郎

(富山県衛生研究所)

厚生労働科学研究費補助金
健康安全・危機管理対策総合研究事業

地方衛生研究所における病原微生物検査の
外部精度管理の導入と継続的实施のための事業体制の
構築に関する研究(H26-健危-一般-001)

平成26年度 総括・分担研究報告書

平成27年3月

研究代表者

佐多 徹太郎

(富山県衛生研究所)

厚生労働科学研究費補助金
健康安全・危機管理対策総合研究事業
「地方衛生研究所における病原微生物検査の外部精度管理の導入と
継続的实施のための事業体制の構築に関する研究」班
班員名簿

氏 名	所 属	職 名
佐多 徹太郎	富山県衛生研究所	所 長
平田 輝昭	福岡県保健環境研究所	所 長
調 恒明	山口県環境保健センター	所 長
岸本 寿男	岡山県環境保健センター	所 長
山本 容正	大阪府立公衆衛生研究所	所 長
平田 宏之	名古屋市衛生研究所	所 長
岡野 素彦	北海道立衛生研究所	所 長
倉根 一郎	国立感染症研究所	副所長
宮崎 義継	国立感染症研究所・真菌部	部 長
大石 和徳	国立感染症研究所感染症・疫学センター	センター長
木村 博一	国立感染症研究所感染症・疫学センター	室 長
石岡 大成	国立感染症研究所感染症・疫学センター	室 長

研究協力者

小澤 邦寿	群馬県衛生環境研究所
田原 なるみ	東京都健康安全研究センター
水野 哲宏	横浜市衛生研究所
四宮 博人	愛媛県立衛生環境研究所
磯部 順子	富山県衛生研究所
井上 伸子	群馬県衛生環境研究所
梅山 隆	国立感染症研究所
太田 嘉	横浜市衛生研究所
岡元 冬樹	福岡県保健環境研究所
尾畑 浩魅	東京都健康安全研究センター
甲斐 明美	東京都健康安全研究センター
影山 努	国立感染症研究所
勝見 正道	仙台市衛生研究所
蒲地 一成	国立感染症研究所
小林 美保	群馬県衛生環境研究所
駒瀬 勝啓	国立感染症研究所
貞升 健志	東京都健康安全研究センター
柴田 伸一郎	名古屋市衛生研究所
清水 俊一	北海道立衛生研究所
清水 美和子	富山県衛生研究所
末吉 利幸	山口県環境保健センター
勢戸 和子	大阪府立公衆衛生研究所
世良 暢之	福岡県保健環境研究所
仙波 敬子	愛媛県立衛生環境研究所
高橋 真希	国立感染症研究所
塚越 博之	群馬県衛生環境研究所
中嶋 洋	岡山県環境保健センター
野田 雅博	国立感染症研究所
野村 恭晴	山口県環境保健センター
藤井 理津志	岡山県環境保健センター
宮川 昭二	国立感染症研究所
森田 昌弘	横浜市衛生研究所
森本 洋	北海道立衛生研究所
吉田 弘	国立感染症研究所
綿引 正則	富山県衛生研究所

ほか、アンケート調査にご協力いただいた地衛研の担当者

目 次

I. 総括研究報告書 「地方衛生研究所における病原微生物検査の外部精度管理の導入と継続的实施のための事業体制の構築に関する研究」	
佐多徹太郎（研究代表者）	1
II. 分担研究報告書	
1. 感染症検査の精度管理に関する実態調査—アンケート調査結果—	
佐多徹太郎ほか	13
2. 地方衛生研究所へのウイルス検査に関する精度管理に係わる技術的支援	
木村博一ほか	49
3. 地方衛生研究所への細菌検査に関する外部精度管理導入に関する技術的支援	
石岡大成ほか	65
4. 地方衛生研究所への細菌検査に関する継続的外部精度管理導入に向けての 試行と課題	
大石和徳ほか	83
5. 外部精度管理に関する要綱案等の作成について	
佐多徹太郎ほか	89
6. 病原体検査の施設指針案	
宮崎義継ほか	101
III. 研究成果に関する刊行一覧表	
IV. 資料	
1) 第一回研究班会議資料 (プログラム、会議概要、パワーポイント配布資料)	105
2) ウイルス・細菌小班会議資料 (プログラム、会議概要、パワーポイント配布資料)	123
3) 第二回研究班会議資料 (プログラム、会議概要、パワーポイント配布資料)	167

I . 総括研究報告書

総括研究報告書

研究代表者：佐多徹太郎（富山県衛生研究所）

研究要旨 地方衛生研究所の微生物検査の技術水準を維持するために、外部精度管理の手法を導入し、地方衛生研究所全国協議会として継続的に実施することの妥当性評価を目的として研究を行った。本年度は 1) 感染症検査の精度管理に関する地衛研の実態についてのアンケート調査、2) ウイルスおよび細菌の外部精度管理モデル調査、3) 外部精度管理実施要綱案の作成、そして 4) 病原体検査の施設指針案について検討した。1) アンケート調査から、80%の地衛研が感染症検査可能としたものは、二類感染症 2 疾患、三類 5 疾患、四類 5 疾患、五類 4 疾患、五類定点 13 疾患であった。ウイルス感染症では鳥インフルエンザ H7N9、H5N1、季節性インフルエンザ、重症熱性血小板減少症候群、中東呼吸器症候群、麻疹、風疹、デング熱で、ほか感染性胃腸炎と A 型肝炎であった。細菌性感染症では、三類感染症とレジオネラ、そして A 群溶連菌感染症であった。外部精度管理が必要と思われる検査の方法や技術については、ゲノムないし分子生物学的検査法、そして病原体の分離同定と血清抗体価測定があげられた。地衛研と感染研で作成した病原体検出マニュアルが検査法の主な根拠であった。今後外部精度管理が行われるなら、積極的にないし余裕があれば参加したいこと、および結果が不十分とされた場合、研修等が必要とされた。2) ウイルスおよび細菌の外部精度管理モデル調査では、ノロウイルスのプラスミド DNA を試料としたリアルタイム PCR とサルモネラ菌の分離同定を便検体で行った。精度管理を行う前に、対象感染症、試料作製と送付、検査方法、解析方法と評価、費用、およびその他について検討して実施した。ウイルスでは、今回、基準を外れた所もみられたが、標準曲線を描く陽性対照プラスミッドの取扱いに問題がある可能性が事後調査で考えられた。細菌では一部に検出できなかった機関があったが増菌培養が原因である可能性が考えられた。また検体送付に課題が残った。3) 今までの報告書等の調査結果から実施要綱案を作成し今後さらに検討することになった。また過去に精度管理システムについて詳細に検討した報告書がみつきり、以後参考にすることにした。4) 環境からの汚染による疑陽性のリスクを最小限にするための施設指針の案を作成した。ほか感染症検査の精度管理に関する諸事項について検討し考察した。本年度の結果を踏まえて次年度には実施要綱案を提示する。

研究組織

研究代表者 佐多徹太郎（富山県衛生研究所）

研究分担者 平田輝明（福岡県保健環境研究所）、調 恒明（山口県環境保健センター）、岸本壽男（岡山県環境保健センター）、山本容正（大阪府公衆衛生研究所）、平田宏之（名古屋市衛生研究所）、岡野素彦（北海道立衛生研究所）（地衛研全国協議会精度管理部会）、倉根一郎、宮崎義継、大石和徳、木村博一、石岡大成（国立感染症研究所）

研究協力者 水野哲宏（横浜市衛生研究所）、田原なるみ（東京都健康安全研究センター）、小澤邦寿（群馬県衛生環境研究所）、ほか別紙記載。

A. 研究目的

地方衛生研究所（以下地衛研）の微生物検査の技術水準を維持するために、外部精度管理の手法を導入し、全国的な仕組みを構築し、地方衛生研究所全国協議会（以下地全協）として継続的に実施することの妥当性評価を目的とする。

地衛研の予算・定員は年々削減されており、検査技術および精度の維持が困難となっている。地方分権の推進に伴い、自治体の認識の差により、各地衛研間の技術力にも格差が生じている。平均水準の低下と格差の拡大により、一部地衛研では必要最低限レベルの確保も難しい。一方、健康危機管理体制として、病原体検出技術の維持は不可欠であるが、食品以外、地衛研全体における感染症検査に関する精度管理の仕組みは存在しない。また、微生物検査の分野では、分子生物学的手法の導入により、検査技術は高度化し、検査機器も日進月歩で、レベルを維持することは容易ではない。これらの課題の解決を各地衛研任せにせず、全国規模で実行しなければ、地域によっては修復不能な技術の低下等を招く危険性がある。地衛研の検査水準を確保するためには外部精度管理が必要であるものの、各自治体が独自に実施することは困難で、また、国が直接に指示し実施することにも問題がある。そこで、地全協が主体となって、地衛研の臨床検体に係る微生物検査の外部精度管理を統一的に全国で実施する体制を整え、専門的評価として行うことは有効であると考え。本研究は病原体検査水準の維持と向上を図るために、地全協が主体となって国立感染症研究所（以下感染研）と連携して、外部精度管理のシステムを構築し、継続的に実施しうる事業化が可能となるような研究を行い、健康危機管理体制や感染症発生動向調査の整備や地衛研の人材育成に役立てる。

B. 研究方法

研究方法としては、1) 地衛研の精度管理の最近における実態とともに、精度管理導入にかかわ

る問題を探る目的で、全 79 地衛研を対象としてアンケート調査を実施し、基礎的なデータをまとめることにした。2) 臨床検体の感染症の検査に係わる精度管理に適切な病原体、適切な試料の作成方法、配布方法、集計と解析、結果報告、問題解決の実施法、結果の利用法等について、具体的に検討するとともに、現時点でどのような問題や課題があるのかを明らかにする目的で外部精度管理モデル事業を実施した。3) 平成 23 年から 25 年の地域保健総合推進事業のなかで、支部レベルの微生物検査の模擬訓練が行われ成果が得られているので、本研究においてもさらに文献的な調査を行い把握し活用する。4) 地衛研協議会と感染研で外部精度管理のシステムの構築と分担を検討し、さらに外部精度管理を行ったあとの対応を考慮しつつ外部精度管理要綱の素案を作成する。これらをもとに、他の事業の結果も踏まえて、望ましい外部精度管理の仕組みをまとめる。平成 26 年度は上記について検討できたところまで実施した。

（倫理面の配慮）

個人情報取り扱い扱わない。

C. 研究結果

1. 地衛研の感染症に関する精度管理の実態についてのアンケート調査(佐多らの報告書1を参照)

平成 26 年 10 月時点の地衛研における感染症検査の実態についてアンケート調査を行った。研究班員等にアンケート項目の提出を依頼し、その意見をもとに案を作成し、班員等に提示して改訂し、完成させた。平成 26 年 10 月、地衛研ネットワーク共用システムのメーリングリストを用いて、アンケートファイルを配布し、全 79 地方衛生研究所に回答を依頼した。11 月中旬までに全 79 地衛研から回答を得て、回収率は 100%である（地衛研担当者にはお世話になりました）。

感染症法に定められている感染症検査は地衛研の担当者 749 名で行われ、細菌およびウイルスその他ないし兼務の担当者がそれぞれ 44%、35%、6%、15%を占めていた。中核市型の地衛研ではほとんどが担当を兼務しており、定数が中央値で

5名と少ないことに由来すると考えられた。在籍期間4年以内という新人が47%を占めていた。感染症情報センターが併設されている50地衛研ではその29%が検査担当者であった。良い面と余裕のない状況が窺われた。感染症検査の状況が明らかとなり、外部精度管理の対象疾患が絞られてきた。

地衛研が検査可能としている感染症で、80%以上の地衛研が感染症検査可能としたものは、二類感染症2疾患、三類5疾患、四類5疾患、五類4疾患、五類定点13疾患であった。ウイルス感染症には10疾患（鳥インフルエンザH7N9、H5N1、季節性インフルエンザ、重症熱性血小板減少症候群、中東呼吸器症候群、麻疹、風疹、デング熱）で話題になった感染症がその大方を占め、ほか感染性胃腸炎とA型肝炎であった。細菌性感染症では、三類感染症とレジオネラ、そしてA群溶連菌感染症であった。

どの地衛研でも1件も検査していない感染症には、コクシジオイデス症ほか13感染症で、一方、検査数の多い感染症には、インフルエンザ、感染性胃腸炎、腸管出血性大腸菌感染症、手足口病、無菌性髄膜炎、麻疹、風疹、結核があげられた。

地衛研担当者が外部精度管理を行うことが望ましいと考える感染症は、順に、麻疹、インフルエンザ、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、鳥インフルエンザ、感染性胃腸炎、風疹、レジオネラ、細菌性赤痢、コレラ、パラチフス、結核、SFTS、MERS、デング熱、ロタウイルスであった。

外部精度管理が必要と思われる検査の方法や技術を聞いたところ、病原体の分離とゲノムないし分子生物学的検査法（シーケンスやリアルタイムPCR、VNTR、PFGE、MLVAといったもの）、そして血清抗体価測定があげられた。技能試験の対象と考えられた。

標準検査法がない状況であるが、地衛研と感染研で作成した病原体検出マニュアルが主な検査法の根拠となっており、その内容の維持管理や改善は大変重要であることが判明した。地衛研では感染症検査業務は50%以上を占め、特にウイルス検査は75%が感染症を対象としていた。現在、感染症検査の外部精度管理は研究班ベースで、イン

フルエンザ、麻疹・風疹、レジオネラ等が行われており、地衛研の94%が参加していた。現在の外部精度管理では75%が不十分と回答し、菌の分離同定や菌種別・疾患毎の精度管理、そして実施後の研修が必要とされた。今後外部精度管理が行われるなら、積極的にないし余裕があれば参加したいこと、および結果が不十分とされた場合、研修等が必要という意向が示された。

これまで感染症検査で精度管理が行われてこなかった理由の一部が明らかとなり、さらに外部精度管理を行う場合の課題が明らかとなった。また地全協が感染症の外部精度管理を実施する場合の利点や問題点についても多くの意見があった。今後の外部精度管理導入に有意義な基礎データにできる。ほか、地衛研の感染症検査、感染症の精度管理、外部精度管理の対象とすべき感染症、標準作業手順書（SOP?）、病原体検出マニュアル等について考察した。

2. ウイルスの外部精度管理モデル調査の実施（木村らの報告書2を参照）

地方衛生研究所におけるウイルス検査精度管理を試行的に行うため、ノロウイルス(NoV)の模擬検体を用いたリアルタイムPCR法に関する外部精度管理を行った。大部分の地衛研がこの検査を行っているからである。参加は任意としたが、66機関が参加を希望し、検体数の関係から59機関の参加となった。模擬検体には、常法で検量線作成に用いるNoVキャプシド遺伝子挿入プラスミドと同一のベクターを用いた。試料は2種類で、NoVGIとGIIの濃度が異なる混合試料とNoVGIIのみとした。予備試験として配布試料や検量線の日差変動を確認した。回答データは、配布試料の定量値、各反応のCt値、標準曲線図、その相関係数などとし、さらに各機関における測定機器、測定条件および試薬管理状況などに関する詳細なアンケート調査も行った。結果の解析は、各機関から得られた定量データをべき乗変換し、カットオフ値(基準値)を平均値 \pm 1SD(標準偏差)とした。その結果、得られた定量値の3データ全てにおいて、基準値の範囲外となった機関数は10機

関、2 データが基準値外となったのは 2 機関、1 データが基準値外となったのは 8 機関であった。なお、回答結果から、機器や試薬などは多くの機関において同等の性能を有する機器あるいは試薬を使用していたことが示唆された。参加地衛研に結果を返すとともに、事後のアンケート調査を行い 54 機関から回答を得た。うち 41 機関では使用機器は何らかの形で保守点検を行っていた。陽性コントロールとして使用しているプラスミド、プライマーおよびプローブなどの保存・管理状況は機関によってかなり異なることがわかり、結果に影響を与えた可能性が指摘された。さらに本研究を発展させ、地研におけるウイルス検査精度の確保・改善に資する詳細な検討と技術支援を行う必要がある。また、いくつかの機関から、「今回の精度管理により、日常検査を見直すきっかけとなった」などの意見も得られ、今回、各機関の検査精度向上に寄与する良い機会であったと思われる。

3. 細菌の外部精度管理モデル調査の実施（石岡らの報告書 3 を参照）

地方自治体における感染症の公的検査機関である地衛研の、細菌検査に関する検査精度の把握および維持・向上を目的として、外部精度管理の導入について検討を行った。平成 26 年度は、まず、本年度の細菌検査に関する地衛研外部精度管理の方針を検討するための細菌小班を設置した。細菌小班での検討の結果、対象とする細菌は、地衛研において検査頻度の高いサルモネラ属菌（2 種類の血清型）を対象病原細菌とすることに決定した。実施要領や手順書等の書類（報告書に添付）を作成した。検査試料については、ヒト糞便にサルモネラ属菌を一定量添加し、キャリーブリア培地入り臨床検体輸送用スワブに浸漬させて封入した。検査試料は臨床検体として、ゆうパック（チルド）を利用して国立感染研村山庁舎から検査協力 11 機関に国連規格容器を用いて発送した。回答の結果は、サルモネラ属菌陽性試料から 2 血清型とも検出され、かつ、サルモネラ属菌陰性試料からサルモネラ属菌がされなかった機関は 8 機関

であった。また、サルモネラ属菌が 1 血清型のみ検出され、かつ、サルモネラ属菌陰性試料からサルモネラ属菌がされなかった機関は 3 機関であった。サルモネラ属菌陽性試料からサルモネラ属菌が 1 血清型も検出されなかった機関またはサルモネラ属菌陰性試料からサルモネラ属菌が検出された機関はなかった。サルモネラの検査における使用培地などについては、機関ごとに特徴があり、今回の結果の差違は増菌培養の有無によることが示唆された。したがって、感染症の細菌検査を実施する場合においても、食品の細菌検査同様に検体別の標準検査作業書を作成して検査に対応すべきであることが考えられた。また、今後継続して外部精度管理を実施するためには、地衛研と感染研とのさらなる協力関係が必要であると考えられた。

4. 外部精度管理導入に向けた試行と課題（大石らの報告書 4 を参照）

細菌性感染症に関する外部精度管理を導入することを目的として種々の検討を行った。細菌小班で今後の方針について検討し、検査対象菌をサルモネラ属菌とすることにし、菌株の入手、試料の調整、臨床検体との混合、送付用一次容器の選択および試料の発送を国立感染研村山庁舎で実施することとした。また、今年度の外部精度管理実施対象地衛研としては、原則本研究班を構成する 11 機関として実施した。ほか必要な書類等（実施要領や実施手順書等）、実施時期、菌株、試料調整、送付容器、梱包と発送、実施後のアンケート調査も行った。外部精度管理の結果は、すべての機関でサルモネラ属菌定性には問題なかったが、血清型については一部の機関で回答に不足が認められた。また、国立感染研村山庁舎で準備、作製した検査試料を送付する工程で多くの課題が認められ、外部精度管理を今後継続して実施するためには、本年度の実施状況を踏まえて再考が必要であり、かつ、全国一斉に精度管理を実施するためには、第三者機関への委託も検討しなければならないことが示唆された。

5. 外部精度管理実施要綱案の作成（佐多らの報

告書 5 を参照)

地衛研において望ましい外部精度管理調査の仕組みを検討するために、地衛研がこれまで行ってきた精度管理に関する事業を調査したところ、平成9年度の報告書に精度管理に関する報告書が存在し、精度管理全般について当時の状況でかなり良好な報告書がまとめられていた。この報告書は pdf ファイル化し班員に配布し今後の議論に役立てること、さらに必要に応じてほかにも配布できるようにした。精度管理等については、地域保健関連の研究事業で、健康危機管理対応の模擬訓練の形で、地全協支部レベルで行われてきた。最近では、国立感染症研究所のレファレンス委員会の各レファレンス担当研究分担者等で必要に応じた外部精度管理調査が試行されている。たとえば、インフルエンザウイルス、麻疹・風疹、レジオネラ、結核、ノロとエンテロウイルス、日本紅斑熱等である。ウイルスは PCR やリアルタイム PCR が中心で、細菌では分離と PCR による。いずれの調査でも、参加した地衛研の担当者は概ね役立ったと好評であるとともに、研修等の必要性が指摘されているようである。

一方、他の精度管理事業等を参考にして、今回外部精度管理に関する要綱の素案を提示した。平成9年度の報告書に記載された精度管理に関する内容のうち、現在の状況でも応用可能な点は利用し、今回の地衛研の感染症検査の実態調査、ウイルスおよび細菌の外部精度管理調査の結果を加えて、外部精度管理の要綱案をまとめるための資料が得られた。また、感染症検査や精度管理の考え方、地衛研の強化に関する経緯、試料の配布方法、研修の状況をまとめたので、これらをもとにして、次年度に外部精度管理の要綱案を作成する。

6. 病原体検査の施設指針案 (宮崎らの報告書 6 を参照)

遺伝子検査は病原体検査の主要な方法の一つとなっている。遺伝子検査における、環境からの汚染による擬陽性のリスクを最小限にするための施設指針案を作成した。地衛研において、検査室の新築・改築をする際の基本指針となるだけでなく、遺伝子検査の SOP を作成する際の基礎とな

ることが期待される。

なお、本年度の研究班のまとめをパワーポイントの配布資料として報告書に添付した。

D. 考察

地衛研の微生物検査の技術水準を維持するために、外部精度管理の手法を導入し、地衛研全国協議会(地全協)として継続的に実施することの妥当性評価を目的として、1) 感染症検査の精度管理に関する地衛研の実態調査アンケート、2) ウイルスおよび 3) 細菌の外部精度管理モデル調査の実施、4) 外部精度管理導入に向けた試行と課題、5) 外部精度管理実施要綱案の作成、そして 6) 病原体検査の施設指針について、6つの報告書をまとめた。今年度は、地衛研における感染症の病原体検査の状況を明かにし、研究班による外部精度管理が試行されていること、内部精度管理については十分とはいえないこと、そして研修が望まれていることが改めて認識された。精度管理の試料として最近では病原体等の核酸の検出を目的に PCR 検査が多くなっているが、基本は病原体の分離同定であろう。そして外部精度管理調査を行ううえでの課題を明かにする目的でウイルスと細菌について調査を行った。今後、議論すべき点を明かにして解決策を提示し、次年度に精度管理の全体像を提示できるようにしたいと考えている。

現時点で、地衛研は、国立感染症研究所の宮崎班に属するレファレンスセンター関係の担当者およびインフルエンザ研究センターにより、必要に応じて、感染症検査の外部精度管理調査が試行されてきている。参加はすべて任意で、コストはそれぞれが負担し、全体としての結果と個別結果が戻され、種々の方法でトラブルシューティングが行われている。研修に結びついているものはほとんどない。参加者からは自らの検査を見直す良い機会になっていて、感染研担当者への相談や連絡の良い機会ともなること、さらに検査の陽性対照検体が入手できるといった点で、好評と思われる。しかしながら、地衛研の病原体検査の技術や正確性の維持、そして若い担当者の人材育成とい

う観点からみると不十分で、恒常的な内部および外部精度管理調査と研修が必要であるのはこれまで指摘されてきたとおりである。平成 10 年の感染症法の施行からすでに 17 年が経過したが、その直前に精度管理システムの構築が報告書にまとめられたものの事業化には至らず、以後、一部の研究事業の中で、行われてきたのみである。最近の感染症法改正で病原体サーベイランスの整備がとりあげられているので、その中に精度管理の充実と事業化が望まれる。平成 28 年 4 月から感染症法の改正が施行される予定で、その枠組みが現在検討されている。そのときに役立つような外部精度管理実施要綱や手順書、そして実際の外部精度管理調査のひな形になるような資料とそれをもとにした提言ができるように次年度を進めていきたい。

E. 結論

感染症検査に係わる実態調査で地衛研の現状が明らかとなった。ウイルスと細菌で外部精度管理モデル調査を行い、種々の課題があることがわかった。ほか、なぜ感染症検査には精度管理が行われなかったのかについても調査しほぼ明らかにした。次年度にまとめるべき課題がより明確となった。

G. 研究発表

1) 論文発表

関連論文はなし

2) 学会発表

関連発表はなし

H. 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

平成26年度厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
**地方衛生研究所における病原微生物検査の外部精度管理の
 導入と継続的实施のための事業体制の構築に関する研究**
 (H26-健危-一般-001)

1. 研究代表者:佐多徹太郎(富山県衛生研究所)
2. 研究分担者:(地衛研精度管理部会、感染研・レファレンス委員会)

背景

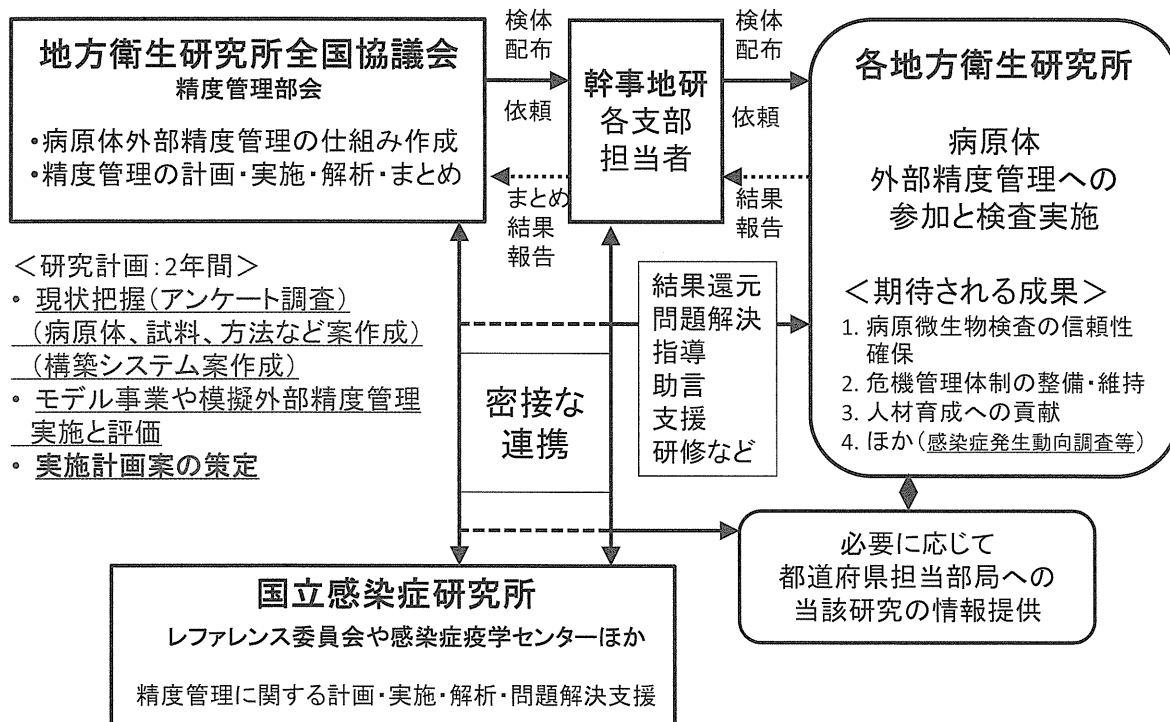
- 地衛研の定員・予算の削減→技術低下による検査精度の維持困難
- 検査技術の高度化・機器の進歩→検査技術の維持困難
- 健康危機管理体制における病原微生物検査技術の維持向上は不可欠
- 感染症法に関連する感染症診断検査には精度管理の仕組みがない
- 地衛研の検査水準の確保、健康危機管理体制の維持、地衛研の人材育成に役立てる(また、感染症発生動向調査にも役立てる)

研究目的

- 地方衛生研究所の微生物検査の技術水準を維持・向上させるために、外部精度管理の手法を導入し、全国的な仕組みを構築し、地衛研全国協議会が主体となって、継続的に実施することの体制整備・構築およびその妥当性評価を目的。

1

地方衛生研究所における病原微生物検査の外部精度管理の導入と
 継続的实施のための事業体制の構築に関する研究 (H26-健危-一般-001)



一部修正

2

研究班会議等の開催(ほかメール等でのやりとり)

第一回研究班会議 (分担者11名および協力者 計23名)

平成26年5月8日 国立感染症研究所共用第三会議室

研究班について概略説明と今後の研究の進め方の議論、および外部精度管理の素案検討

ウイルス・細菌合同小班会議 (分担者6名および協力者 計23名)

平成26年7月14日 国立感染症研究所共用第三会議室

感染症検査における外部および内部精度管理の先行事例の紹介、班員から提出された検討項目の集計結果、精度管理実施案の検討

地方衛生研究所全国協議会・精度管理部会 (部会員10名、研究班活動の一部)

平成26年11月4日 栃木県総合文化センター(宇都宮)

「精度管理佐多班」の進捗状況・アンケート調査、小班会議の検討結果等について報告と議論

第二回研究班会議 (分担者7名および協力者 計28名)

平成27年1月9日 国立感染症研究所共用第二会議室

研究班の進捗状況説明、感染症検査の精度管理に関する実態調査、外部精度管理のしくみ構築のためのウイルス検査、外部精度管理のしくみ構築のための細菌検査、地方衛生研究所における感染症検査に係わる精度管理実施要綱(案)

3

H26年度の研究成果の概要

1. 地衛研の感染症に関する精度管理の実態についてのアンケート調査

→10月8日から21日まで調査実施。12月5日に班員に報告資料配付。1月9日の班会議で報告し議論した。

2. ウイルスの外部精度管理実施

→ノロウイルスのリアルタイムPCRで実施。10月上旬に参加公募し59地衛研の参加を得た。11月上旬に試料を配布、12月中旬から解析、1月班会議で結果報告し議論。参加地衛研に結果を返すとともに、追加調査を行った。

3. 細菌の外部精度管理実施

→サルモネラ属菌分離同定について実施。検体発送の制限から、部会員の11地衛研に、12月上旬試料配布。1月の班会議で10地衛研の結果を集計報告。今後、参加地衛研に結果を返すとともに、追加調査を行う。

4. 外部精度管理実施要綱(案)の作成

→実施案・要綱の項目案について提示し議論。これまで地衛研で行ってきた研究資料を収集し、素案の作成を行った。

4

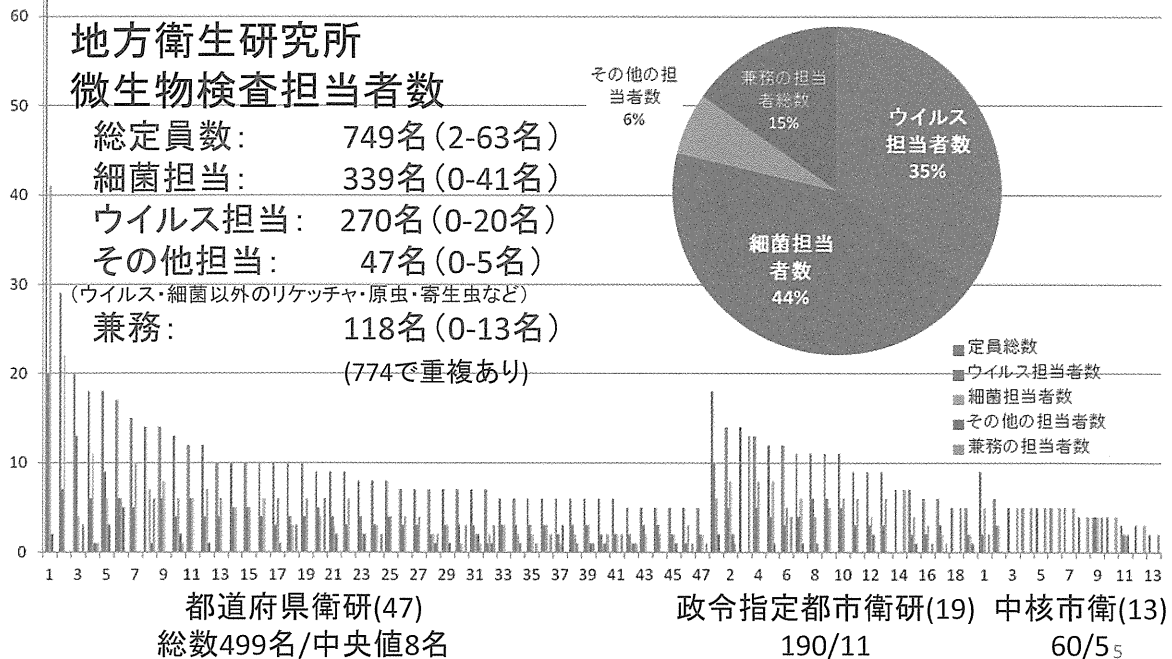
感染症検査の精度管理に関する実態調査-アンケート-

B. 感染症検査担当者の現状(2014年10月)

問2 病原微生物検査担当者の組織定員数

(Aの問1は記入担当者情報のみ)

微生物検査担当者の割合



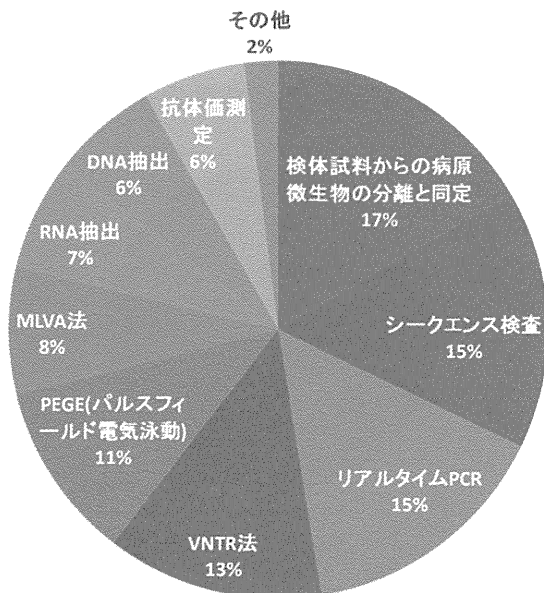
C. 外部精度管理の対象感染症について

問6 地衛研が検査可能な(している)感染症対象疾患

地衛研のおよそ80%以上ができる感染症を下記にリスト

類型	疾病名	1. 検査対応											
		全体			都道府県			指定都市			中核都市		
		できる	できない	できる%	できる	できない	できる%	できる	できない	できる%	できる	できない	できる%
二類 5疾病	重症呼吸器症候群	61	15	80	38	8	83	16	3	84	7	4	64
	鳥インフルエンザ(H5N1)	72	5	94	46	1	98	18	1	95	8	3	73
三類 5疾病	コレラ	78	1	99	47	0	100	18	1	95	13	0	100
	細菌性赤痢	78	1	99	47	0	100	18	1	95	13	0	100
	腸管出血性大腸菌感染症	78	1	99	47	0	100	18	1	95	13	0	100
	腸チフス	78	1	99	47	0	100	18	1	95	13	0	100
	パラチフス	78	1	99	47	0	100	18	1	95	13	0	100
四類 43疾病	ウエストナイル熱	61	16	79	38	8	83	16	3	84	7	5	58
	A型肝炎	72	6	92	46	1	98	18	1	95	8	4	67
	重症熱性血小板減少症候群	70	6	92	45	1	98	18	1	95	7	4	64
	デング熱	71	7	91	46	1	98	17	2	89	8	4	67
	レジオネラ症	70	7	91	46	1	98	16	2	89	8	4	67
五類 18疾病	後天性免疫不全症候群	60	16	79	38	8	83	14	4	78	8	4	67
	先天性風しん症候群	58	16	78	39	6	87	15	3	83	4	7	36
	風しん	72	3	96	47	0	100	17	0	100	8	3	73
	麻疹	72	3	96	47	0	100	17	0	100	8	3	73
五類 (定 点) 26疾病	RSウイルス感染症	63	12	84	45	2	96	16	1	94	2	9	18
	咽頭結膜熱	64	11	85	46	1	98	17	0	100	1	10	9
	A群溶血性レンサ球菌咽頭炎	56	19	75	38	9	81	15	2	88	3	8	27
	感染性胃腸炎	75	1	99	47	0	100	16	0	100	12	1	92
	手足口病	65	10	87	47	0	100	17	0	100	1	10	9
	ヘルパンギーナ	64	11	85	47	0	100	16	1	94	1	10	9
	流行性耳下腺炎	61	13	82	43	3	93	16	1	94	2	9	18
	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)	71	4	95	46	0	100	17	0	100	8	4	67
	急性出血性結膜炎	58	16	78	41	5	89	17	0	100	0	11	0
	流行性角結膜炎	61	13	82	43	3	93	17	0	100	1	10	9
	感染性胃腸炎 (病原体がロタウイルスであるものに限 る)	67	9	88	46	1	98	17	0	100	4	8	33
無菌性髄膜炎	65	10	87	47	0	100	17	0	100	1	10	9	
指定 感染症	中東呼吸器症候群	67	8	89	45	2	96	17	0	100	5	6	45
	鳥インフルエンザ(H7N9)	70	3	96	45	1	98	17	0	100	8	2	80

問8 外部精度管理が必要と思われる検査の方法・技術



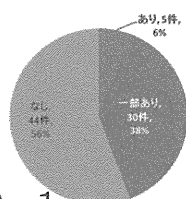
(その他)
 IS-printing System,
 コンベンショナルPCR,
 LAMP,
 電子顕微鏡検査,
 結核: QFT検査,
 薬剤感受性試験,
 遺伝子抽出からPCRまでをトータルで

1) 病原体の分離同定！そして2) ゲノムないし分子生物学的検査手技、
 そして3) 抗体価測定の3つがあげられた
 →分子生物学的技術は、技能試験(PT)としても重要

7

D. 感染症等の検査方法

問9 地衛研で行う感染症検査における標準作業手順書(SOP)の有無を教えてください。



あり5件、6%
 一部あり、30件、38%
 なし、44件、56%

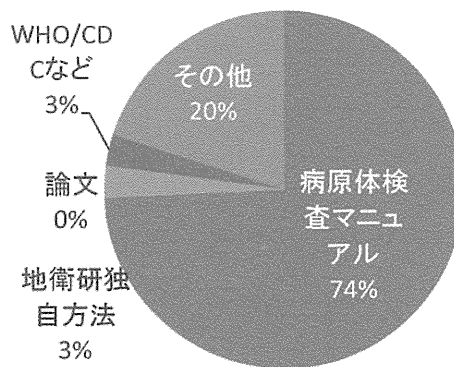
問10-1

SOPを作成している感染症リスト(多かつた順)

順位	番号	疾病名	集計数
1	15	腸管出血性大腸菌感染症	16
1	82	感染性胃腸炎	16
3	12	鳥インフルエンザ(H5N1)	14
4	14	細菌性赤痢	13
4	16	腸チフス	13
4	17	パラチフス	13
7	78	麻しん	12
8	77	風しん	11
9	31	重症熱性血小板減少症候群	9
10	38	デング熱	7
11	9	結核	6
11	20	A型肝炎	6
12	11	重症呼吸器症候群	5
12	36	チクングニア熱	5
12	37	つつが虫病	5
12	58	レジオネラ症	5

「一部あり」を加えると44%にあり
 SOPありは比較的大きい地衛研

問10-2 SOP作成の基となる根拠は何ですか。



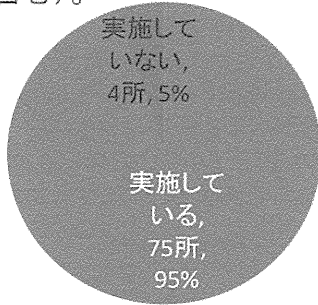
「その他」
 厚労省通知、国衛研マニュアル(ノロ)、
 食品衛生検査指針、結核検査指針、
 微生物検査必携

「病原体検出マニュアル」が大部分
 →更新や維持管理は重要！

8

E. 感染症検査の精度管理

問20 感染症検査について外部精度管理を実施していますか(研究班で行われているものも含む)。

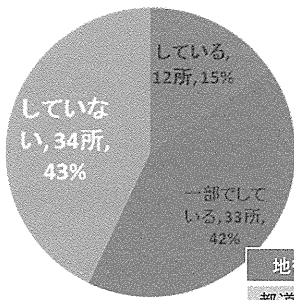


問21-1 その病原体名は何ですか(研究班で行われているものも含む)。

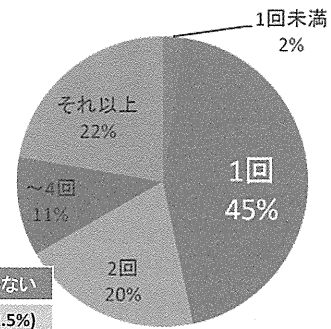
1. インフルエンザ 50
2. 麻疹・風疹 14
3. レジオネラ 33
4. 上記3つとも 5
5. その他
 EHEC, 結核VNTR、ノロ、狂犬病、サルモネラ、ツツガムシ、ほか
 →研究班のみで行われている

問22 内部精度管理を実施していますか。

実施頻度は年にどれくらい



していると一部しているについて



地衛研規模	している	一部している	していない
都道府県	6 (12.7%)	21	20 (42.5%)
政令指定都市	1 (5.3%)	9	9 (50%)
中核市	5 (38.5%)	3	5 (38.5%)

感染症検査はGLPや精度管理になじまない? -1
 (寄せられたご意見)

- 1) 独自に開発し工夫している、2) 新しいウイルスや検査法が登場、3) あらゆる手技で検出する病原体検査は、「逸脱」ができないGLPや精度管理にはなじまない

感染症検査の標準作業手順書? (私見)

1. いわゆる食品検査の公定法に類似したような標準作業手順書(SOP, 全国レベル)
 (全国レベル、どこでも誰でも同じ結果が得られることを目標)
 →検査結果に信頼性が確保され、法的な人の行動制限に係わる場合
2. 外部精度管理のときに用いる標準作業手順書?(SOP?, 使用目的限定)
 (全国レベル)
 →個々の検査施設の全国レベルでの比較、問題点の把握、検査の改善に役立てる
3. 各施設の各部署で用いる標準作業手順書?(検査プロトコルか、施設レベル)
 (個々の施設レベル、検査の分担、施設の検査の信頼性担保、結果を得る)
 →複数の担当者が同じように作業でき、同じ結果が得られることを担保する
 →より良い検査法につねに改善(創意工夫可)

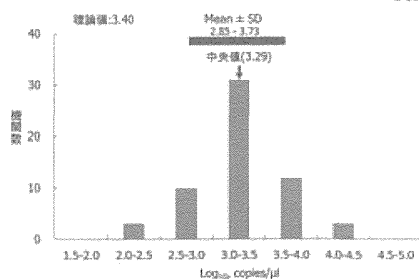
→複数以上の種類の標準作業手順書?があってもいい?

ウイルスおよび細菌の外部精度管理調査の実施

1. ウイルス

- ✓ リアルタイムPCR法によるノロウイルス遺伝子定量
- ✓ NoV遺伝子挿入プラスミド配布し、定量値、Ct値、標準曲線、相関係数、試薬、機器、ほかを報告
- ✓ 59地衛研が参加し報告(37/47, 8/19, 14/14)

試料A GI定量値の分布(べき乗変換, Log₁₀)



- 20機関(33.9%)の定量値の一部あるいはすべてが1SD基準値範囲外であった。
- 検量線用の標準物質の劣化、ピペッティングのばらつきおよび機器保守点検の問題などがあげられた。
- さらに事後のアンケート調査・解析中。

2. 細菌

- ✓ サルモネラ属菌検査に関する標準的な精度管理実施手順の作成
- ✓ 試料として人由来糞便(胃腸炎患者を想定)
- ✓ 対象病原体は*Salmonella Infantis*, *Cerro*
- ✓ 11地衛研(精度管理部会機関)
- ✓ ゆうパック(チルド便)を利用し、臨床検体(病原体)として感染研村山庁舎から発送

試料からのサルモネラ検出結果

	試料 1	試料 2
陽性検出数	11	0
陰性検出数	0	11
計	11	11

試料1から検出されたサルモネラの血清型

	<i>Salmonella</i> <i>Cerro</i> のみ	<i>Salmonella</i> <i>Infantis</i> のみ	<i>Salmonella</i> <i>Cerro</i> * / <i>Infantis</i>
分組 検出数	3	0	8

* 確定およびO血清、H血清型別パターンを記載を省略

- 参加全機関ともサルモネラ属菌を検出した(全機関試料2は陰性)
- 一部の機関で硫化水素非産生サルモネラ(*S. Infantis*)が検出されなかった
- 試料作製方法、試料送付方法、および機関の募集方法および実施時期の検討

11

- 本外部精度管理事業は、地衛研における微生物検査の技術的水準の維持・向上のために、外部精度管理の手法による全国的な仕組みを構築し、地方衛生研究所全国協議会が主体となって、継続的に実施するための体制整備・構築し、その妥当性を評価する
- 外部精度管理の導入に向けて種々の課題の抽出と整理を行う

次年度の研究計画

H27年度は、H26年度感染症の精度管理に関する実態調査結果等を踏まえて、

1. 外部精度管理実施案の作成と一部の実施・解析および調査、そしてまとめ

→細菌小班とウイルス小班で2-3グループを設立

→外部精度管理の対象として、1) 感染症(感染研レファレンス研究班の対象外のもので、a)

地衛研のニーズが高い、b) 時節柄注目されている、c) 重症化・社会への影響大・感染拡大が懸念など)、2) 感染性胃腸炎などの症候群、3) 検査技術や方法などが候補

2. 研修等との連携？

3. 実施組織および地衛研全国協議会の支部との関連？

4. 精度管理に関する動向調査など？

5. 地方衛生研究所における感染症検査に係わる精度・品質管理実施要綱案 作成

6. ほか

12

Ⅱ. 分担研究報告書

1. 感染症検査の精度管理に関する実態調査-アンケート調査結果

- 研究分担者 佐多徹太郎（富山県衛生研究所）、調 恒明（山口県環境保健センター）、平田宏之（名古屋市衛生研究所）、平田輝明（福岡県保健環境研究所）、岸本壽男（岡山県環境保健センター）、山本容正（大阪府公衆衛生研究所）、岡野素彦（北海道立衛生研究所）（地衛研全国協議会精度管理部会）、倉根一郎、宮崎義継、大石和徳、木村博一、石岡大成（国立感染症研究所・レファレンス委員会）
- 研究協力者 小澤邦寿（群馬県衛生環境研究所）、水野哲宏（横浜市衛生研究所）、田原なるみ（東京都健康安全研究センター）、磯部順子、綿引正則（富山県衛生研究所）、

ほか別紙研究協力者一覧および地方衛生研究所全国協議会参加地衛研の担当者。

研究要旨 平成26年10月時点の地衛研における感染症検査の実態についてアンケート調査を行った。感染症法に定められている感染症検査は地衛研の担当者749名で行われ、細菌およびウイルスその他ないし兼務の担当者がそれぞれ44%、35%、6%、15%を占めていた。中核市型の地衛研ではほとんどが担当を兼務しており、定数が中央値で5名と少ないことに由来すると考えられた。在籍期間4年以内という新人が47%を占めていた。感染症情報センターが併設されている50地衛研ではその29%が検査担当者であった。良い面と余裕のない状況が窺われた。感染症検査の状況が明らかとなり、外部精度管理の対象疾患が絞られてきた。標準検査法がない状況であるが、地衛研と感染研で作成した病原体検出マニュアルが主な根拠となっており、その内容の維持管理や改善は大変重要であることが判明した。地衛研では感染症検査業務は50%以上を占め、特にウイルス検査は75%が感染症を対象としていた。現在、感染症検査の外部精度管理はインフルエンザ、麻疹・風疹、レジオネラが研究班ベースで行われており、地衛研の94%が参加していた。今後外部精度管理が行われるなら、積極的にないし余裕があれば参加したいこと、および結果が不十分とされた場合、研修等が必要という意向が示された。またこれまで感染症検査に精度管理が行われてこなかった理由の一部が明らかとなり、今回、外部精度管理を行う場合の課題が明らかとなった。今後の外部精度管理導入に有意義な基礎データにできる。

A. 研究目的

本研究は、地方衛生研究所(以下地衛研)の微生物検査の技術水準を維持するためには、外部精度管理の手法を導入し、全国的な仕組みを構築し、地衛研全国協議会として継続的に実施することの妥当性評価を目的としている。外部精度管理実施に関する課題を把握し解決することが

必要となるが、そのままに現時点での地衛研の感染症検査に関する実態を把握しておく必要がある。そこで、全79の地衛研を対象としてアンケートを実施し、基礎的なデータをまとめることにした。これをもとに、他の事業の結果も踏まえて、望ましい外部精度管理の仕組みをまとめていく予定である。

個人情報には取り扱わない。

B. 研究方法

1. 準備

H26年4月に「地方衛生研究所における病原微生物検査の外部精度管理の導入と継続的実施のための事業体制の構築に関する研究」（以後、精度管理）研究班が成立し、5月8日の第一回班会議で地方衛生研究所の現状を把握する必要からアンケート調査の実施を決定した。研究班員等に6月20日までにアンケート項目の提出を依頼した。提出された意見をもとに素案を2回、そして回答案を付けた案を2回、計4回班員等に提示し、研究班から意見聴取しつつ改定し、10月初旬に完成した。

2. 実施

平成26年10月8日に、地方衛生研究所のホームページにある地方衛生研究所ネットワーク共用システムから info@chieiken.gr.jp を用いてエクセルで作成したアンケートファイルを配布し、全79地方衛生研究所に回答を依頼した。回答期限は10月21日までとした。少々短く多忙な地衛研にはご迷惑となったが、11月4日の地方衛生研究所全国協議会（地全協）総会時に開催を予定した精度管理部会で途中結果までを報告し議論したかったためである。

3. 集計

10月21日の締切までに64件の回答を受領した。その後11月中旬までに全79地衛研から回答を得た。回収率は100%となった。11月4日の地全協精度管理部会で中間報告（Version 1, 20141031）、11月6日の感染症法改正に関わる検討を行っている調特別研究班疫学小班会議でも中間報告（同Version）、12月5日に研究班員と調特別研究班疫学小班に Version 2（20141203）を配布した。12月16日に調特別研究班で概要説明 Version 2（20141203）を行った。1月9日の第二回班会議では、集計結果をグラフ化したパワポ（Version 3, 20150109）で説明とともに議論した。その後の集計作業結果も入れて、2月28日に最終版（Version 4, 20150228）をまとめた。

（倫理面の配慮）

C. 研究結果

平成26年(2014年)10月時点の地方衛生研究所の病原微生物検査の現状をまとめたものである。以下、項目毎に文章でまとめた。アンケート調査の内容と回答は資料1に、設問毎の集計結果をグラフ等にまとめたものは資料2に、さらに関連文書は資料3にまとめたので、適宜、参照してほしい。なお、Aの間1は記入担当者情報であり、以下からは省く。

B. 感染症検査の現状

問2は地衛研における病原微生物担当者数を組織定員数として報告してもらった。地方衛生研究所で病原微生物の検査を担当している総定員数は749名(範囲は2-63名)で、細菌担当は339名(0-41名)で44%、ウイルス担当は270名(0-20名)で35%、その他(ウイルス・細菌以外のリケッチャ、原虫、寄生虫等)は47名(0-5名)6%であり、兼務の担当者数は118名(0-13名)で15%という結果であった。この人たちが感染症法に定められている大部分の感染症検査を担当していることになる。担当については計算から重複した回答数となっていることが判明した。地方衛生研究所をその設立自治体別で、県型、政令都市型、そして中核市と特別区を合わせた中核市型の3種類に分けると、県型47、政令都市型19、中核市型13となり、それぞれの定員総数と中央値は、499/8、190/11、60/5であった。政令都市型の定員数がかつとも多かった。兼務の担当者は中核市型地衛研のほとんどを占めた。

問3は病原微生物担当者の在籍期間を聞いたもので、在籍期間4年未満の担当者が47%、10年以上の担当者が26%を占め、残りが4-6年未満14-15%、6-10年未満12-13%であった。細菌担当者とウイルス担当者での比率はほぼ同じであった。全体に6年以下の在籍期間の短い担当者が約60%を占め、中間層が少ないという結果であった。

問4では担当者1人で最後まで実施する感染症検査がどれくらいあるのかについてで、結果は1/3ずつであり、およそ分担されて検査されている

るようであった。地衛研設立型別では差異はなかった。1人で検査する感染症をあげてもらったが通常よく行われているものであった(資料2参照)。半分以上は分担して検査対応していると考えられ、担当部内でのプロトコールやマニュアル等は必要で、その手技や経験値が同等であることが検査結果の正確性にとって望ましいと思われた。

問5では検査担当者が感染症情報センターを兼務しているのかを知りたかった。地衛研に感染症情報センターが置かれているのは50地衛研63%で、専任は23地衛研30%に対し、兼任は22地衛研29%および専任と兼任の両者がいる地衛研は4つで5%であった。想像していたとおりに検査担当者が情報センターの担当者を兼任していた。

C. 外部精度管理の対象感染症

問6として地衛研が検査可能としている感染症対象疾患で、80%の地衛研が感染症検査が可能としたものは、二類2疾患、三類5疾患、四類5疾患、五類4疾患、五類定点13疾患であった。ウイルスと細菌に分けて順に記載するとウイルスには10疾患、鳥インフルエンザH7N9、H5N1、季節性インフルエンザ、重症熱性血小板減少症候群、中東呼吸器症候群、麻疹、風疹、デング熱といった話題の感染症がその大方を占め、ほか感染性胃腸炎とA型肝炎があった。後者2疾患は頻度高く検査されているものと思われた。細菌では、3類感染症とレジオネラ、そしてA群溶連菌感染症であり、ウイルスとは異なり、とくに話題になるものとはいえなかった。問6-2は2013年(調査時の1年前)の感染症検査実施件数で陽性数ではないが、疾患毎に大きな差異があり、1機関で2000件以上(3548件)後天性免疫不全症候群の検査を実施した一方、0という機関も19機関あった。中央値で見るとインフルエンザが最も多く、最も多いところでは1192件、少ないところでは0件(3機関)であった。中央値が多い疾患にはウイルス感染症が多くみられた。どの地衛研も1件も検査していない感染症には、コクシジオイデス症、西部および東部ウマ脳炎、ニパウイルス感染症、鼻疽、ベネズエラウマ脳炎、ヘンドラウイルス感

染症、野兔病、リッサウイルス感染症、リフトバレー熱、ロッキー山紅斑熱、クロイツフェルト・ヤコブ病、そして破傷風の13感染症であった。また、検査数の多い感染症には、インフルエンザ、感染性胃腸炎、腸管出血性大腸菌感染症、手足口病、無菌性髄膜炎、麻疹、風疹、結核があげられた。検査法の根拠があるとした地衛研の70%(56地衛研)以上を示したものは31感染症あり、多くが地衛研と感染研で作成してきた病原体検出マニュアルであった。逆に根拠がないものは6感染症でいずれもわが国では発生していないものであった。70%以上の地衛研が病原体検出マニュアルを根拠としている感染症は10疾患で、インフルエンザ、風疹、腸管出血性大腸菌感染症、麻疹、細菌性赤痢、腸チフス、パラチフス、コレラ、デング熱、レジオネラ症であった。最近話題となっている感染症(重症熱性血小板減少症候群、中東呼吸器症候群、SARS、鳥インフルエンザやA型肝炎)では、感染研配布検査法が根拠となっていた。検体の種類としては、咽頭ぬぐい液27%、血液22%、糞便19%で、全体としてウイルス検査目的が多かった。

問7として地衛研担当者が外部精度管理を行うことが望ましいと考える感染症をあげてもらった。順に、麻疹、インフルエンザ、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、鳥インフルエンザ、感染性胃腸炎、風疹、レジオネラ、細菌性赤痢、コレラ、パラチフス、結核、SFTS、MERS、デング熱、ロタウイルスであった。

問8として外部精度管理が必要と思われる検査の方法や技術を聞いたところ、病原体の分離、とゲノムないし分子生物学的検査法(シーケンスやリアルタイムPCR、VNTR、PFGE、MLVAといったもの)、そして抗体価測定があげられた。技能試験の対象と考えられた。

D. 感染症等の検査方法

問9には地衛研で行う感染症検査でSOPがあるとしたところは5件、6%で、一部ありとしたものは30件、38%であった。両方で44%にのぼる。比較的大きな地衛研に整備されているようであった。ただし厳密な意味でのSOPかどうかは疑

問が残る。SOPの根拠としては、病原体検出マニュアルが74%を占めていた。問13で病原体検出マニュアルを一部でも利用しているのは全ての地衛研で、問14でSOPの作成に役立っているのは94%という結果であった。これらのことから、病原体検出マニュアルの維持管理は重要と考えられた。

問15で感染症検査業務の割合について聞いた。50%以上が感染症検査となっている地衛研は80%であり、細菌関係では食品と感染症が地衛研毎に異なっているようであったが、ウイルスやその他では75%以上を感染症検査が占めていた。

問16と17では食品検査における精度管理に関する質問を行った。問16では食中毒の検査で標準(ないし共通)検査法ないしSOPがあるかを聞いたところ、一部ありを加えると74%にSOPが準備されていた。問17で外部精度管理に参加しているかどうかを伺ったところ、74カ所、94%が参加しており、結果が不適となった場合研修等は必要かどうかを聞いたところ、46カ所61%は必要で、不要は14カ所19%であった。後者では県型が9、政令指定都市が3、中核市が2であった。逆に地衛研が外部精度管理を主催しているかどうかを聞いたところ、21カ所27%が外部機関に対して行っていた。

E. 感染症検査の精度管理および検体輸送の状況

問20では感染症検査における外部精度管理を実施しているかについて聞いた。研究班で行われているものも含むとした結果、95%は実施しているという回答であった。問21でその病原体は何かを聞いたところ、インフルエンザ、麻疹・風疹、レジオネラといった研究班で行われているものが大半を占めた。一方、問22で内部精度管理の実施状況について聞いたところ、していないが34カ所43%を占めた。しているのは12カ所15%、一部しているものは33カ所42%であった。この両者で実施頻度を聞いたところ、1回は45%、2回は20%、4回以内は11%、それ以上は22%という結果であった。中核市型地衛研は5カ所38.5%が実施しており、県型地衛研は6カ所

12.7%、政令指定都市型は1カ所5.3%にとどまった。職員が担当しているのが84%を占め、実験操作技術の確認が36%、実験器具の操作手順19%と器具や機械よりも手順に係わるものが多かった。内部精度管理としては両者が必要であるが、器具や機器の保守管理は検査結果を担保するには重要であろう。問24で検体の受取の状況を聞いたところゆうパックが69%で、宅配便は27%であった。輸送容器として国連容器やジュラルミン箱は72%が保有しており3回程度までは51%が輸送費を負担できると回答があった。これまでに特定病原体等に関連した病原体輸送の体制整備が進んでいると思われた。

F. 予算について(検査担当者の意見)

問26で「感染症予防事業費等国庫負担(補助)金交付要綱」については、内容を知っている40%、存在は知っているが読んだことはない52%、はじめて知ったが8%であった。関連して精度管理では予算の獲得が難しいという意見が寄せられた。

G. 感染症検査の外部精度管理実施に関する課題など

問28に感染症検査の外部精度管理への参加意向をきいたところ、41%は積極的に参加を希望し、余裕があれば参加したいが50%を占めた。参加できないないし他としたものは9%にとどまった。目的が明瞭であれば、ほとんどが参加する意向と思われた。問29で細菌、ウイルス、その他で現在の外部精度管理で十分とする意見は25%程度で、75%は現在不十分とされた。細菌では分離同定や菌種別、疾患毎の精度管理、そして実施後の研修が必要とされ、ウイルスやその他でも同様の傾向があった。問30で外部精度管理への参加の意義を尋ねたところ、1) 感染症検査のレベルが把握できる、2) 検査手技の改善が必要な点が把握できる、3) 検査法の理解や改善を試みることで人材育成に役立てられる、4) 設備や機器の維持管理や内部精度管理に役立つ、5) 問題解決や精度管理に関する研修もあると検査の品質向上に役立つなどといった意見が多かった。問31で問題点は何かを聞いたところ、1) 標準検査法がはっきりして

いない、2) SOP ができたときに検査実施の限界になってしまう、3) 外部精度管理の検体が適切な状態で入手できるか、4) 現在の体制や人員では対応できない、そのほかという問題が指摘された。問32で地全協が感染症の外部精度管理を実施する場合の利点や問題点を挙げてもらった。利点としては、感染症検査の技術や品質向上、標準化・統一化ができ、相互比較により地衛研内でのレベルや違いが明かになること、定期的な精度管理が可能となる、地全協の基盤を活用できる、関係者による改善や指導が受けられる、意見集約がしやすい、予算要求の説明がしやすくなる、地衛研の担当する（希少）感染症病原体についての精度管理が可能となる、陽性対照検体が配布され検査が充実する、必要な機器が整備できる、検査体制の強化につながる等の意見が寄せられた。しかし問題点としては、予算化ができるかどうか、地衛研の負担が大きく外部機関に外注すべきである、検査法の硬直化につながる、精度管理の具体的方法がない、研修は？、試料とする検体配布が困難、検査ができる地衛研に限られる、検査技術の統一は難しい、人員でできるかどうか、担当者の異動があるといった点が指摘された。実際、問33で人員配置は可能かどうかを聞いたところ、現状ないし適切な人員配置が行われれば可能としたところが計61%を占めた。中核市型地衛研では46%で、県型63%、政令指定都市型73%であり、大方は対応可能と思われた。ほか、感染症検査の精度管理が行われてこなかった点について、感染症検査はGLPとか精度管理とかにはなじまないとする意見が寄せられた。理由としては、独自に開発ないし工夫してきた分離や検査は精度管理に適していないこと、感染症検査では変化のあるところが多々あり対応が難しい、検査の限界になってしまい逸脱が認められなくなると十分な検査ができなくなるといった意見であった。

D. 考察

1. 地衛研における感染症検査

この報告をまとめ始めた頃に、5年ごとに行っている平成25年度の地衛研の現状に関するアンケート調査のまとめが配布された。前回は平成20

年度であった。内容を簡単にまとめると、地衛研の常勤職員数と予算は減少し、20才台の職員数が増加傾向にある。業務のうち、試験検査は県立の地衛研では61%、政令都市立では71%、中核市等立では85%で、調査研究はそれぞれ22%、17%、6%となっている。微生物検査は二類や三類感染症の検査は可能であるが、四類感染症はできるものは少ない。検査できない理由としては、消耗品の予算がない41%、検査技術がない18%、標準品がない5%、人的余裕がない8%とそれぞれ増加し、機器は13%減でだいぶ揃ってきたと思われた。感染症に関する研修は短期研修が増加し長期研修は30%減少した。試験検査の標準品の供給や研修の充実が望まれている。精度管理のある地衛研は60%であった。さらに、一類感染症は検査不可であるが、二類感染症の4/5が検査できる割合が70%以上の地衛研、三類感染症5/5、四類感染症11/43が70%以上、6/43が30-70%、26/43が30%以下であった。五類感染症28/44が70%以上、14/44が30-70%、2/44が30%以下であった。四類感染症のうち、検査中及び検査可能を合わせて70%以上の地衛研が検査できる感染症は、SFTS、レジオネラ症、A型肝炎、日本脳炎、炭疽、ウエストナイル熱、日本紅斑熱、E型肝炎、デング熱、ツツガムシ病で、70%を下回るが、その後は、ポツリヌス、鳥インフルエンザ、チクングニア熱とつづき、ほかは少なくなった。

上記の調査結果には、衛生微生物等の対象に感染症と食品関連の病原微生物も含まれているのではないと思われる。外部精度管理にも同様の傾向があるが、その詳細は今回の調査の結果がより詳細な現状を明らかにしたと思われた。つまり、結果の項、E. 感染症検査の精度管理および検体輸送の状況に記載した通りであるが、内部精度管理は43%の地衛研でおこなわれておらず、また外部精度管理は感染研の研究班によるものがニーズもあって試行的に少数行われているものに参加しているに過ぎないという実態で、ともに十分とはいえない現状が明かとなった。また、実際、地衛研の41%が「積極的に参加したい」、50%が検査業務に余裕があれば外部精度管理に参加したいとし、3/4の地衛研が「現在の方法では不十

分」と回答し、旺盛な参加意欲があることが明らかとなった。

2. 感染症の精度管理

食品衛生法や水道法といった地衛研業務と関連するところでは、内部および外部精度管理が行われているが、感染症に関する精度管理についてはこれまで行われてこなかった。この理由について明確な回答はないが、感染症検査は「あらゆる手段で病原体を検出することが最優先」と考えられてきたことが理由の一つとされているようである。つまり、感染症検査は人由来の臨床検体を対象とし、患者の診断や治療と密接な関連をもつもので、食品検査にあるような規格基準に基づいて検査を行い、行政処分等を課すものではないことから、患者の状況によっては SOP を逸脱しても検査を進めるべきであるという検査担当者の真摯な努力を基礎としたものである。また、これまで感染症検査は定量的検査ではなく、むしろ定性的なものであることから、検査結果の数値に関連する「精度」という意味とは異なるという意見もある。ただ、感染症法では人の行動を制限する場合もあり得ることから質の優れた統一的な検査は必要であり、一方で分離同定した病原体の性状解析は疫学のみならず、臨床、治療、そして予防にも役立つものである。最近の感染症検査は迅速性の観点から、遺伝子検査・検出にシフトしており、定性結果のみならず半定量結果が得られるようになり、さらに、その試薬や機器の管理も重要となってきている。問 8 の外部精度管理が必要と思われる検査の方法・技術の集計でも 75% は病原体遺伝子関連の検査技術に関するものであった。検査経験の少ない担当者が増えていることや実際の検査にも導入されているものもあって、ニーズが高くなっていると思われる。つまり感染症の検査の世界も変化しているので、新たな対応が必要となってきていると思われる。別の観点から本報告書内にある「外部精度管理に関する要綱案等の作成について」の報告書でも考察した。

3. 外部精度管理の対象とすべき感染症

県・政令指定都市及び中核市等型地衛研でその

検査可能な感染症の分布が異なっていることが明らかとなった。おおよそ県型地衛研では守備範囲が広く、政令指定都市型地衛研ではさらに広い印象であるが、中核市型地衛研ではより狭い傾向があった。人員や経験値等とともに検査依頼の有無などが関係しているのかもしれない。外部精度管理を行う場合は、地衛研全体の中でどの程度のレベルにあるのかを知る目的であるので、多くの地衛研が検査可能な感染症を対象にする必要がある。今回は問 6 の集計結果である、80%以上の地衛研が検査可能と回答した感染症をリストまとめた。問 6-2 には地衛研の感染症検査の現状からどのような感染症が検査されているかの集計のほか、問 7 の集計結果として地衛研自体が外部精度管理すべき感染症として回答したリストなどが明らかとなった。現状の外部精度管理へは 95%、75 地衛研が参加していると問 20 で回答された。ただ、その病原体名は問 21-1 にあるように、インフルエンザ、麻疹・風疹、レジオネラがほとんどを占め、ほかに少数であるが腸管出血性大腸菌、結核 VNTR、ノロウイルス、狂犬病、サルモネラ、ツツガムシがあげられているが、いずれも感染研の研究班が地衛研を対象に試行的に、あるいは検査法の開発として行っているものにすぎない。

対象感染症の選択基準としては、頻度の高いもの、重篤化するもの、社会的に影響が大きいもの、そして法的な行動制限を加えなければならないものといった条件があるとの意見があった。また、感染研の研究班（レファレンス関連のものが多い）が対象としているもの以外で、地衛研検査担当者のニーズの高い感染症、流行ないしその兆しのある感染症、そして重症化・社会的影響大・感染拡大が懸念されるものがあげられる。つぎに、感染性胃腸炎といった症候群で、どの病原体が関与しているのかを明かにする必要のあるもの、そして感染症の検査や技術を対象とするもの（問 8 の回答結果）が外部精度管理の対象となるという意見もあった。こういった条件をもう少し整理する必要があるだろう。

4. 標準作業手順書（SOP?）

SOP(標準作業手順書)という言葉がその点で、問題ではないかと考えた。実際、外部精度管理を全国統一で行うときは、検査に係わる標準検査手順について事前に決めておく必要がある。しかし、現在、統一的な検査法はほとんどない。遺伝子検査でも、それぞれ使用する機器は同じではない。ほかにもあるであろうが、異なる条件下での外部精度管理にせざるを得ないであろう。そこで SOP という言葉のもつ意味としては以下の3点があるのではなかろうかと考えた。1) いわゆる食品の公定法に類似した標準作業手順書により、感染症検査を全国レベルで行い、誰でもどこでも同じ結果が得られることを目標とすれば、検査結果の正確性や信頼性が確保され、行政処分として人の行動制限を行うことの説明がしやすくなる。また2) 前述したように、地衛研での感染症検査の外部精度管理を行う目的で、全国レベルで実施し、各検査機関のレベルの把握、問題点の把握に重点を置き、改善や事後の研修につなげられるものが考えられる。実際、いくつかの研究班でも実施されている。そして3) 各施設の各部署で行われる感染症検査のプロトコールと同様の意味をもつ、その施設の標準的な作業手順書がある。複数の担当者が同じ作業ができ同じ結果が得られるようにする目的である。そして常により良い検査方法に改善が試みられていくもので、つまり創意工夫や改善を可能なものとする。検査結果に一定レベルは必要であるので、おそらく外部精度管理としては技能試験に相当するものであろう。となると、法的には1)が必要となり、対象となる感染症は限られたものになろう。地全協が行う外部精度管理としては、できるだけ2)に沿ったものが必要となろう。ただし使用する機器は必ずしも同じではないので、問題が生じた場合の解決には個々の施設での原因究明の努力と外部精度管理を担当する地衛研との共同作業となるのではないかと。一般化する事が困難になるかもしれない。通常は3)として整備し内部精度管理にも使えるようにしておくことが重要であろう。

5. 病原体検出マニュアル

感染症検査の実態調査アンケートの結果から、

地衛研で行っている感染症検査の根拠として「病原体検出マニュアル」がその3/4を占めた。これは平成12年ころから準備作業を始め、平成15年12月9日に発刊されたもので、国立感染症研究所と地方衛生研究所等で検査法として適切であると合意された検査法の集大成であり、必要に応じて現在までに追加ないし改訂されてきている。国立感染症研究所のレファレンス委員会(宮崎班)が窓口となっている。このマニュアルの前書きには当時の吉倉所長により、「法律に基づいて、感染症の報告がなされる場合、報告は一定の基準に依らなければならない。又、感染症の報告は科学的な証拠、即ち、病原体検査、で裏打ちされたものである必要があるが、そうであれば、少なくとも日本の中では標準化したものを使うべきである。」とある。同じように、国立感染症研究所の現在のホームページにも「病原体検出マニュアルは、感染症法に基づいて感染症の報告がなされる際の検査の標準化のために、国立感染症研究所と全国地方衛生研究所の共同作業で作成されたものであり、感染症対策に係る行政対応における大きな根拠となっております。本マニュアルを使用し、常に評価し、科学の進歩にあつたものに改善していくことが常に求められています。」とあり、その意義は変わっていない。ただその内容がすべて実際の検査に使いやすいようになっているかということ必ずしもそうではないので、「日本の感染症法に基づいた標準的な検査法」として各検査機関の基本的かつ検査結果は正確で信頼に値する方法という感染症の検査の根拠にできるものに、評価しつつ、科学的進歩にあつたものに改善していくことが求められている。その点で国立感染症研究所および地方衛生研究所ないし地方衛生研究所全国協議会の構成員は、厚生労働省の関連課とともに、努力していく必要がある。

E. 結論

平成26年10月の地衛研における感染症検査の実態を明らかにできた。感染症法に定められている感染症検査は地衛研の担当者750名ほどで行われ、中核市型の地衛研ではほとんどが担当を兼務していた。在籍期間4年以内という新人が47%を

占めていた。感染症検査の状況が明らかとなり、外部精度管理の対象疾患が絞られた。地衛研と感染研で作成した病原体検出マニュアルが検査の主な根拠となっており、その内容の維持管理改善は大変重要であることが判明した。地衛研では感染症検査業務は50%以上を占め、特にウイルス検査は75%が感染症を対象としていた。感染症検査の外部精度管理は現在、研究班ベースで行われており、地衛研の94%が参加していた。今後外部精度管理が行われるなら、積極的にないし余裕があれば参加したいこと、および結果が不十分とされた場合、研修等が必要という意向が示された。またこれまで感染症検査に精度管理が行われてこなかった理由の一部が明らかとなり、外部精度管理を行う場合の基礎データになった。

G. 研究発表

- 1) 論文発表
 関連論文はなし
- 2) 学会発表
 関連発表はなし

H. 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