

厚生科学研究費補助金
健康科学総合研究事業

地方衛生研究所の機能強化に関する総合的研究

平成12年度 総括研究報告書

主任研究者 加藤 一 夫

平成13(2001)年3月

目 次

総括研究報告書

「地方衛生研究所の機能強化に関する総合的研究」

加藤 一 夫 福島県衛生公害研究所長 1 頁

分担研究報告書

「調査研究機能の強化に関する研究」

江部 高 廣 大阪府立公衆衛生研究所長 9 頁

分担研究報告書

「科学的根拠及び情報を提供する地研の試験検査機能の強化に関する研究」

上木 隆 人 東京都立衛生研究所長 21 頁

分担研究報告書

「地方衛生研究所の情報ネットワーク構築等による情報関連機能の強化に関する研究」

荻野 武 雄 広島市衛生研究所長 31 頁

分担研究報告書

「地域における健康・栄養状況等の評価に関する研究」

宮島 嘉 道 秋田県衛生科学研究所長 41 頁

分担研究報告書

「地方衛生研究所の研修指導機能強化に関する研究」

加藤 一 夫 福島県衛生公害研究所長 47 頁

資料 アンケート調査用紙

分担研究報告書

「地方衛生研究所の地域保健行政への科学的支援システムの構築に関する研究」

大道 正 義 千葉市環境保健研究所長 59 頁

参考資料：研究会議記録

研究会全体会議（平成13年1月18日；東京） 69 頁

第2回研究会議（平成13年2月21日；東京） 83 頁

総括研究報告書

地方衛生研究所の機能強化に関する総合的研究

主任研究者 加藤 一夫 福島県衛生公害研究所長

研究要旨：全国74地方衛生研究所（以下地研）の参加を得て、地研相互の連携をもって機能強化に資する具体的方策を検討した。①地研業績集検索システムの改善、研究評価制度の提言、細胞附着製大腸菌検査法の確立、②地研共有データベースの構築、ネットワークセキュリティ対策、③内部精度管理実施要領の作成普及、検査法の標準化、検査情報処理システムの構築、④地研間連携での各種研修形態実施と評価、⑤ GLP運用の改善、感染症を含む地域健康危機対応システムの構築、⑥SAGEによる高齢者の健康に関する疫学調査、陰膳等による栄養成分分析、生化学的測定値による栄養状態の評価に関する研究等、地研機能強化のための数多くの実践的な成果が得られた。

分担研究者

江部 高廣	大阪府立公衆衛生研究所	所長
上木 隆人	東京都衛生研究所	所長
荻野 武雄	広島市衛生研究所	所長
宮島 嘉道	秋田県衛生科学研究所	所長
加藤 一夫	福島県衛生公害研究所	所長
大道 正義	千葉市環境保健研究所	所長

A. 研究目的

新興・再興感染症や食中毒、医薬品や飲料水、さらに化学物質や有害な動植物等によって惹起される住民の生命、健康の維持・推進を脅かす事態の発生に対して、その原因を究明し、健康被害の発生予防、拡大防止などに万全を期す「健康危機管理」業務における地方衛生研究所（以下地研と略）の果たすべき役割には大きなものがある。

すなわち、このように「科学的根拠」あるいは健康に関する情報の提供等、地域における保健衛生行政の科学的・技術的中核として地研の機能強化が不可欠なものとなっている。

本研究の目的は、①調査研究機能を強化に資する地研の知的、人的、物的資産の共有化と有効活用を図るためのデータベース化（シソーラス・ファイルの構築、健康危機事例の収集、研究運営管

理要領案および研究評価委員会設置要綱モデル案の作成、モデル研究共同研究の実施、相互研修のための研究者リスト等）②情報ネットワークの構築（インターネット利用による情報の共有・活用、情報解析の効率化、セキュリティ対策等）③検査体制の強化（内部精度管理、検査法の標準化、検査情報処理システムの構築等）④地域診断法の開発・進展に資する基礎的・開発的研究の展開（疾病動向予測システムを利用した疫学調査、栄養成分分析と栄養状態の評価等）⑤健康危機管理（感染症や有害化学物質）に対する地研の機能強化の5つである。

これらの研究の総合的展開及びその成果の共有により、地研間の連携の絆がより強固なものとなり、地域における科学的・技術的中核として機能強化を具体的にかつ着実に推進する。

B. 研究方法

地研は、地域保健対策において科学的根拠を提供する部分の多くを担っている。従って、保健衛生行政における“Evidence-Based”な対策を進めるためには、地研が持つ①調査研究、②試験検査、③研修指導、④公衆衛生情報関連業務の4つの機能に、⑤保健所との連携及び⑥地域における健康・栄養状況の評価の分野を加え、6分野毎にの地研の機能強化に資する具体的な研究課題を設定し、

分担研究者を中心に全国6支部から推薦された研究班員で構成する研究班において、平成12年度は74地研全てが参加・連携して調査研究活動に取り組んだ。

各分担研究では、全国調査の実施、問題点の把握とその解決策の検討、研究会の開催、新たなシステムの構築やその評価を行った。個別的には、地研の知的、人的、物的資産のデータベース化、情報システムの構築、関係機関との連携ネットワークシステムの構築、化学汚染物質等の高度検査体制の構築、地区診断や健診事業の疫学的評価、食生活診断システムの開発・評価等の取り組みを行った。

研究班会議は、平成12年12月19日（第1回：研究計画・進捗報告；8名参加）、平成13年2月21日（第2回：研究のまとめ；19名参加）に開催した。さらに、平成13年1月18日に開催した「研究班全体会議」には全国の地研から69名の研究者が参加し、各研究班の中間報告を共有するとともに地研機能強化策に関する討議が行われた。

（倫理面への配慮）

本研究遂行上、倫理面で問題を生じるおそれはない。しかし、地方衛生研究所に対しアンケートを実施する場合でも、回答者が特定されることなく、人権擁護上の配慮を行い、不利益を被ることはないように留意した。動物実験に際しても不必要な苦痛を与えないなどの配慮をして、動物虐待につながらないように充分留意した。

C. 研究結果及び考察

1. 地研の調査研究機能の強化に関する研究（江部）

① 研究業績の共有化；地研の知的、人的、物的資産の共有化と有効活用を図るために全地研の業績集について、平成10年度はd-BASEデータをAccessデータに変換し、CD-ROM化した。平成11年度および平成12年度は、検索効率向上のため同意語ファイルを付加しシソーラス・ファイルの構築を行い、インターネット上で検索可能なデータベースを作成した。平成元年度～10年度までの業績件数は25,554件となった。あわせて、健康危機事例の追加収集を行い、平成10年3月～12年11月で226件となった。

② 調査研究の評価の在り方検討；平成11年度

に地研、大学や国公立研究機関の評価制度を調査し、地研として実施すべき研究評価の在り方を検討した。平成12年度は、研究運営管理要領案および研究評価委員会設置要綱モデル案を作成した。

③ 公衆衛生分野における緊急課題のモデル研究；平成10年度および平成11年度に細胞付着性大腸菌の実態調査とその検査法の確立に関する共同研究（10施設）として、ヒト由来大腸菌菌株を使用し、*eaeA*、*bfpA*、*aggR*の三種類の付着性関連遺伝子と*astA*毒素遺伝子の保有状況を明らかにし、その検査法としてPCR法が迅速簡便な方法として有用であることを確認したが、平成12年度は、家畜をはじめ動物由来株、各種食品由来株、河川水や下水などの環境材料由来株についてPCR法を用い保有状況を調べた（12施設による共同研究）。そして、STECでは*eaeA*保有はヒト由来株がヒト以外由来株よりやや多く、いずれの由来株でも*eaeA*単独保有株が多く認められ、わが国の主なSTEC血清型でO157、O26、O111の3血清型は、由来に関係なく100%に*eaeA*保有がみられ、これら以外の血清型では半数近くが陰性であった。ETECでは、過半数で*astA*単独保有で、*astA*陽性株のうち、ヒト由来では95.3%が耐熱性毒素（ST）を産生する株で、易熱性毒素（LT）産生株は4.7%であるのに対して、ヒト以外由来では全株がLT産生株であったことを明らかとした。また、EPECは研究施設ごとに異なった血清型表に基づいて同定を行っているが、同じ基準によって同定すべきであるという考えから、研究班のEPEC血清型表を作成した。

2. 科学的根拠及び情報を提供する地研の試験検査機能の強化に関する研究（上木）

① インフルエンザ流行予測システム；平成10年度は、インフルエンザ流行予測システムの開発を行い、平成11年度および平成12年度は、その活用並びにその有効性・応用性を検討して、実用性を確認した。本システムは、気温の変動を大きな要因に使っているが、感染者の抗体保有状況やウイルスの変異などの解析等その他の予測要因を増やすことにより、インフルエンザ発生予測をより一段と確実なものとなると考えられた。

② 検査結果のデータベース作成；平成10年度はデータベースのための統一フォーマット作成に向けたアンケート調査を行い、平成11年度および平成12年度は、GLPに対応する検査に係わる電算

管理のうち画面構成などソフト面の開発を行い、その利便性や有用性等の検討を行い、セキュリティー等についても検討を加え、検査結果を担当部のパスワードを有する者のみ入力が可能とし、結果入力後登録をすると変更は不可能とし、区分あるいは部門責任者のみが登録後変更可能とするなどGLPに対応する内容として、その有用性を確認した。さらに試験検査支援情報のデータバンク(CD-ROM)を作成した。

③高度検査機能の構築；平成10年度は、病原体検査法の実態調査を行い、平成11年度および平成12年度は感染症発生動向調査における4類感染症23疾患の病原体検査検査指針案に対する検査体制確立に向けての問題点を明らかとし、その解決のため検査体制のネットワーク化の提言を行った。また、パルスフィールド電気泳動法による病原細菌の分子型別の標準化に関する検討を平成11年度および平成12年度に行い、全地研からの検査データ情報収集と検査法の解析から数種類の菌に対する標準試験法を確立し、全地研によるパルスネットの構築への確かな可能性を見出した。更に、A群レンサ球菌の迅速・簡易な検査法の確立のため、地研保有株を用いてERIC-PCR法を検討し、従来の血清型別分類およびPFGE法との比較を行ったところ、ERIC-PCRはPFGEに劣るものの血清型別分類法と同等あるいはそれ以上の解析力を有し、結果判定までに菌培養を含めてわずか2日間である等、迅速性及び簡便性について優れており、疫学的解析にも利用可能な検査法であることを明らかとした。

④GLPシステムの構築と推進；平成10年度に、検査試料配布による精度管理を行い、平成11年度はその精度管理データの収集及び実施から問題点を明らかとし、平成12年度は微生物部門ではUHT処理牛乳に枯草菌を添加した試料を55機関74名に配布し、データ収集とともに評価法や試料作製等の問題点を検討した。その結果は前年度より向上していた。理化学部門では各地研から実施済みのデータを収集し、これを用いて目標値などを示すことができるか否かについて検討したところ、検査法のバリデーションの必要性などが明らかとなった。人員、施設、備品等の問題からガイドラインによる内部

精度管理の実施が非常に困難である現状が明らかとなったことから、その解決に向けたGLP本来の趣旨を損なうことがないよう配慮した現実的な内部精度管理実施要領を作成をした。

3. 地研の連携による相互研修システムの確立とその評価に関する研究(加藤)

平成10年度から平成12年度まで、各地研の研修実績、可能研修等に関する調査を行い、専門家の所在、派遣研修可能施設のデータベース化とその更新・供用を行った。また、平成10年度から平成12年度までブロック別各種研修を実施し、研修形態毎(相互、派遣、伝達研修)の利点と欠点を明確とし、研修目的に適した研修形態並びに問題点を検討した。研修効果が高いのは個別研修であるが、個別であるが故効率はどうしても悪くなる。一方ビデオ研修は効率は良好であるが、質問、意見交換が出来ない等の効果に難点があった。ビデオ研修と遠隔研修との組み合わせにより、研修効果・効率の向上が期待されることが示唆された。加えて、研修用ビデオ(環境ホルモンのバイオアッセイ試験法；メダカビテロゲニンELISAアッセイ法)の作製を行い全地研に配布した。また、地研全国協議会の中に、研修システム案作成、国研との連絡調整、研修情報の収集とそれらのデータベース管理等を行う「研修システム委員会」を新たに立ち上げる必要性などの研修に関する全国ネットワークの構築に対する提言を行った。

4. 地研の情報ネットワーク構築等による情報関連機能の強化に関する研究(荻野)

①インターネットを介した地研所有情報の効果的運用についての研究；平成10年度から平成12年度まで地域保健のためのインターネット研究会を開催し、地研、国研等情報関連職員の研修、意見交換、討議等を行った。また、平成10年度にWWWブラウザの利用のための地研と保健所の情報発信の現状把握を行い、11年度に研究班Webサイトを構築し、12年度には研究班Webサイトにクリッピングシステムを構築し、地研ホームページ内の情報検索と所在案内を一元的に利用可能とするシステム(地研提供情報所在案内システム)の構築を行った。

②地域保健情報の信頼性確保のための総合的な解析および感染症発生動向調査事業における情報ネットワークの効果的利用法に関する研究；平成10年

度は公衆衛生情報で使用する公定コード等の調査を行い、国際的なコーディングシステム導入の必要性を明らかにし、平成11年度には臨床検査データがPearson系の7種類の分布に分類されることを示した。さらに12年度にはPearson系系統的分布判別法等を開発した。これを用いて臨床検査結果データの分布の推定、分布形未定な分布を正規分布への変換について有効性を実証した。また、感染症発生動向調査データベースから必要な情報を抽出し、CGIを利用して毎週更新されたものから疾病別に自動的にグラフ表示等するシステムの開発を行った。システム構築では、Linuxサーバを用い、フレッツ・アイを利用した擬似的な常時接続方式を用いることによって、システムの構築及び維持管理のコストを低く押さえることができた。そして、感染症発生動向に関するコメントや感染症の分かりやすい解説等のページをも追加することによって、住民、行政機関、福祉・教育・医療機関等の関係機関が利用しやすくなると考えられた。

③地域住民に対する望ましい情報提供の在り方についての研究；平成10年度に全国の地研における情報提供業務の位置づけを調査し、地方拠点としての役割を果たしていく上での問題点、課題を明らかにした。平成11、12年度に地域住民への情報提供の現状と実態把握を行い、さらに平成12年度には小学生を対象とした初等環境教育支援のための情報提供を試行した。現状では6割の地研が広報紙等の発行と並行してホームページによる広報を実施しているが、将来は、並行、単独合わせて8割以上の地研がホームページでの広報を考えており、これが今後の主流になるものと思われた。望ましい方向性、効果的な情報提供についての提言をした。しかし、ホームページの存在やファックス情報サービスを知っていた住民はかなり少数で、その利用経験もわずかであったことより、これらの存在を知らせるための検討が必要と考えられた。

5. 地研の関連部門との相互連携強化による地域保健行政への科学的支援システムの構築に関する研究（大道）

地域保健体制を推進するために地研と保健所の連携が必須である。そこで、平成10年度から平成12年度に亘り、保健所行政への科学的支援システムの

構築に関する研究として平成10年度に7課題、平成11年度に9課題の検討をそれぞれ行った。平成12年度は4群10課題を取り上げ検討した。

①業務連携システムの構築と運用強化策の研究；全地研に対し、地研の地域保健対策への関りを調査した。対人保健分野に関する取り組みが低調であったが、この背景にはこれらの分野における保健所と地研との役割分担や必要性が、地研においては不明確であり、それを反映してかこの分野を担当する部署がなかったり、保健婦或いは栄養士等の専門職種が配備されていない実態も明らかとなった。今後は、地研においても対人保健分野の科学的かつ技術的中核機関としての機能強化を図る必要があると考える。

②食品検査業務のGLPの運用改善策並びに導入効果の評価の検討；平成9年に導入したGLPの運用改善策を検討し、導入の効果を評価した。検査精度の向上、検査技術の普遍化、機器管理の向上などの導入効果が見られた反面、SOPによる独創性の減少、研究意欲の低下、部門間連携の希薄化等の問題も発生していたことが明らかとなった。今後は、GLP導入におけるこれら負の効果に対し、評価委員会等で、全体的議論の場を設け、改善に努めるべきであると考えられた。

③行政・住民ニーズに対応した保健衛生情報提供機能の高度化、多機能化に関する研究；平成9年度から整備してきた情報共有ネットワークシステムを関連行政の日常業務に拡充したものとして構築・運用した。その概要は、研究所LAN、保健医療LAN（各保険所とオンライン化）、全庁LANで構成されており、保健環境科学情報を互いに共有することによって、本庁・保健所・研究所の連携が緊密となり、有用なシステムであると考えられた。感染症情報センターの開設と情報提供に関しては、医師会からの要望に応える形でインターネットホームページを開設し、小地域毎の情報提供など週報・月報を補う形で運営し、良好な結果を得た。しかし、食中毒情報や病原体情報をリアルタイムに提供するには、医療機関向けと一般市民向けのサイトを別に設ける必要があると考えられた。

④感染症危機における初期対応と感染拡大防止対策の運用の円滑化、地域保健部門における調整機能強化の研究；過去の大規模集団下痢症事件対応の検討結果を基に、事後健康危機管理の観点か

ら、衛生研究所と保健所等との連携と保健所等への科学的支援の充実を図ることを目的に研究所組織の再編（部科制から担当制にし、横の連携を密にした）を試み、情報共有化を確保して健康危機対応システムの構築をおこなった。感染症危機発生時における情報システムの構築に関しては、1市4町（人口35万7千人）をモデル地区とし、感染症情報センター、保健所、地区医師会、医療機関「感染症情報受発信システム（インターネット・メーリングリスト）」を構築した。これは、最新の患者情報や病原体情報を迅速に提供でき、地域の医療機関からの提供情報等も併せる有用なシステムと考えられた。また、感染症危機における初期対応と感染拡大防止対策に関しては、過去の集団発生事例の検討から、保健所の初期対応体制のあり方と他機関からの応援時期・職員数を算定した。発生規模欲予測は、0157集団発生事例データベースを作成し、それより発症率、入院率等の指標について予測値を求めた。感染症発生動向調査の警報システムをについて検討した結果、流行収束基準値の精度を満足させる保健所管轄地域内定点数を持つところは、5%にすぎない事が明らかとなり、監視単位の拡大あるいは保健所管轄地域内定点数の増設が必要と考えられた。鳥取県におけるQ熱抗体価調査では、診断基準が確立していないQ熱について、地域での血清抗体価調査を保健所や病院と共同で行い、人およびイヌの調査の範囲では全て陰性の結果を得た。3年間の共同研究実施の結果、関係機関による感染症対策ネットワークの強化がなされたものと考えられた。レジオネラ属菌の水汚染実態調査とその改善策に関しては、調査対象施設（循環式浴槽を持つ社会福祉施設）の約25%からレジオネラ属菌が検出され、菌種は*L. pneumophila* が90%を占めていた。塩素処理がレジオネラ対策として有効であり、さらに水汚染解消に、廃棄貝殻微粉末水溶液が除去効果を認めた。

⑤有害化学物質による健康危機の迅速対応策の標準化の研究；屋内環境有害化学物質汚染の状況と改善策、健康影響との関連性を保健所との共同で輪状調査を実施し検討した。対象となった建築物は、公共大規模複合施設（鉄筋コンクリート、延べ床面積約20,000㎡）で、開設準備業務に携わる職員がシックハウス症候群を疑わせる症状が出

現したことより、ホルムアルデヒド及びVOCsの測定を6ヶ月に亘り行った。その結果、ホルムアルデヒド及びトルエンの濃度が数ヶ月間室内濃度指針値を超える箇所が認められたが、保健所の指導のもと、高気温利用のベイクアウト効果にて、減少させることに成功した。そして、VOCsも同様の結果であり、保健所と地研との連携が奏効したものと思われた。

6. 地域における健康・栄養状況等の評価に関する研究（宮島）

①疾病動向予測システム（SAGE）等による高齢者の健康に関する疫学的なアプローチ；平成10年度から12年度に亘り、事故死や生活習慣病死の精密解析を行ってきた。平成12年度は、東京都立衛生研究所が開発したSAGEシステムを用い、それから得られる死因情報と、国立健康・栄養研究所の「健康栄養情報基盤データベースシステム」で提供されている国民栄養調査情報（NNSデータ）とを活用して、地域における健康分析を実施した。死因と栄養指標等との相関を分析した結果、相関係数の絶対値が0.5以上だった組み合わせは、虚血性心疾患-食塩相当量(男子0.50, 女子0.57)、脳血管疾患-トリグリセライド(男子-0.53)のみであった。食生活の変化による増加が指摘される結腸癌や乳癌と相関係数の絶対値が0.35を越える栄養因子はなく、従来とは異なった結果が示された。

②陰膳による栄養成分分析や生体資料中における生化学的測定値(身体的指標)による栄養状態の評価に関する基礎的研究；平成10年度から12年度に亘り、各地域における血中の還元性ビタミン濃度、脂肪酸構成と食事、生活習慣との関連。食事中及び血液中のコレステロール、脂肪酸構成との関連。カルシウム摂取量及び骨密度の実態把握と両者の関係、食物摂取及び体格状況・血液検査値を用いた簡便法による「総合的な栄養状態の評価法」などの検討を行ってきた。平成12年度に施行した研究課題は、以下の通りである。陰膳による栄養成分値と身体的指標との関連については、食事中の脂肪酸を分析し、血液成分との関連について検討した結果、食事中飽和脂肪酸、n-6系多価不飽和脂肪酸はそれぞれ血清コレステロール及び血清n-6系多価不飽和脂肪酸に反映していた。また、食事中n-3系多価不飽和脂肪酸は血清n-3系多価不飽和脂肪酸（特に食事中エイコサペンタエン酸）が

反映していた。そして、食事中n-6/n-3比は血清n-6/n-3比および血清アラキドン酸(n-6系)比率に強く反映していたことから、リノール酸の摂取の増加が血清アラキドン酸比率の上昇に大きな影響をもたらしていることが認められた。食物摂取状況と身体的指標からみた栄養状態の評価方法の検討については、基本健康診査を受診した30～59歳の住民の男女97名に、昨年度の対象者を加えた計221名について栄養状態の評価を試みた。対象者は、男性では30歳代で40・50歳代に比べて肥満や血液生化学検査値に異常を示す頻度が高く、女性で40・50歳代で肥満や高コレステロール値者が多いなど、性・年齢階級別で異なった状況を示していた。そして、これまでの不足状況に対応するための栄養状態の評価だけでなく、生活習慣病予防の観点からは、過剰摂取を加味した評価の指標として、血清コレステロール値、体脂肪率などが有効であり、食物摂取状況からみた栄養状態の評価を、個人の所要量に対する充足状況から行うには、本人の生活活動強度を的確に把握することが評価の精度に大きく影響することが明らかとなった。これらのことは、今後の第六次改訂日本人の栄養所要量を施行していく際の留意点と考えられた。地域特産品の疾病予防や老化防止に関する研究では、食用菊、紅花、青菜、山形みどりな、ブナハリタケを1ヶ月間マウスに摂食させて、血中脂質のレベルを調べた。その結果、ブナハリタケ以外は血中総コレステロールを減少させることが明らかとなった。特に、山形みどりなは、総コレステロール、中性脂肪の両方を減少させたので、ヒトが1日100g、14日間摂食した場合の血中脂質レベルを検討した。そして、ヒトにおいても血中総コレステロールは減少する結果を得、動脈硬化指数を減少させることが明らかとなり、機能性を有する食品としての展開が期待されると考えられた。血中還元性ビタミン濃度と食事、生活習慣との関連に関する研究では、対象者について血清中ビタミンC濃度及び陰膳により採取した食物中のビタミンC濃度を比較した結果、血清中濃度、食物からの一日摂取量ともに個人差が大きく、両者に関連性はみられなかった。また、被験対象者について果物、及びサプリメントを負荷し、ビタミンCの血清中

濃度を測定した。ビタミンCの負荷により血清中の濃度は増加したが、果物を負荷した場合、負荷量を変えても血清中の増加量に差はなかった。地域における健康・栄養状況等の評価に関する研究—BMIと食品摂取頻度・食生活習慣の関連について—では、20歳代から50歳代59人の集団の継続健診データ及び食品摂取頻度調査の結果をもとに、BMIを指標とした肥満の健康リスク、肥満の認識、肥満と食習慣との関連を把握し、肥満と食習慣に関するヘルスアセスメント手法を検討した。その結果、現在のBMIと血圧及び疾病指数には有意な正の相関がみられた。そして、現在のBMI及び20歳からのBMI変化率と食品摂取頻度及び食習慣との単相関分析を行い、相対的に相関が強かった項目の総合計値を指数化し、その散布状況から肥満に結びつきやすいと思われる食生活パターンをとる人を抽出できる可能性が示唆された。カルシウムの摂取状況と骨密度との関連性に関する研究では、骨密度を高める重要な時期にある女子学生(81名、平均年齢20.4歳)を対象に生活習慣と骨密度との関連性を検討した。栄養調査は1日の陰膳による秤量法と面接聞き取り法により、また小学生時代から現在までの生活習慣調査はアンケートにより行った。栄養調査ではカルシウム量およびリン量は秤量法と面接聞き取り法との間で良好な一致がみられた。栄養素の平均充足率では脂質は過剰であったが、エネルギー、蛋白質、カルシウムおよび鉄は不足していた。また対象者の84%にカルシウムの摂取不足がみられ、骨密度を高めるとされる運動では対象者の30～63%が小中高生時代に週4日以上運動していたのに対し、現在では7%に低下していた。18～20歳の対象者を低骨密度群と高骨密度群の2群に分け比較したところ、高骨密度群では中学生時代に牛乳摂取頻度が、また小学生時代に運動頻度が高い傾向にあった。しかし現在ではこれらの生活習慣に両群間で差が認められず、むしろ高骨密度群で栄養素の充足率の低下傾向がみられた。最大骨量を高める重要な時期にもかかわらず、対象者には栄養素の摂取不足と運動不足がみられ、今後の骨密度の低下が懸念された。島根県における栄養成分の摂取量調査については、陰膳方式によりミネラル分(ナトリウム(食塩)、カリウム、カルシウム、鉄、マグネシウム、リン、銅、マンガン、亜鉛)、

ビタミン、脂肪の1人1日摂取量を測定し、食物摂取頻度調査（FFQ調査）による栄養状況の二つのデータから現在の島根県住民の栄養成分摂取量を検討した。その結果、食塩の摂取量は全国レベルより低い傾向であったが、10g/日以下の摂取者の割合が半数以下であった。カリウム摂取量は適正所要量2.0g/日に近い値であった。カルシウムの摂取量は全国レベルに近かった。そして、鉄、マグネシウム、銅などの摂取量には不足がみられ、ビタミンB1とビタミンB2などは、平成10年度の国民栄養調査の所要量を下回るという結果を得た。大分地域における健康・栄養状況等の評価に関する研究では、生命活動に必要な各種生理作用と密接な関係を有している食事の無機成分（Na、K、Ca、Fe、Mg、Cu、Zn、P、I）について、活習慣病のない男性を対象に、陰膳方式による食物摂取状況調査及び無機成分の分析を行い、相互の相関性の検討及び栄養所要量との比較検討を行った。秤量法と陰膳法の比較では、K、Fe以外のNa、Ca、Pで良い相関が得られた。摂取状況ではP、Iはほぼよかったが、Ca、Fe、Mg、Cu、Znについては摂取不足気味の者が多く、血圧と関連の深いNa、Kについては目標値とかけ離れた者が多く、Na/Kの摂取比も適正とされる2を半数の者が上回っている状況が明らかとなった。

D. 結論

本研究では、分担研究者を中心に全国6支部から推薦された研究班員で構成する研究班において、74地研全てが参加・連携して、地研の調査研究、試験検査、研修、情報関連業務の4つの機能に、保健所との連携及び地域における健康・栄養状況の評価の分野を加え、6分野毎に地研の機能強化に資する具体的な研究課題を設定課題を設定し、情報の共有化と発信を重視して、問題点の把握や解決方法の検討、システムの構築とその評価、新たな技術開発研究等を計画的に展開し、以下の成果を得た。

1. 調査研究では、研究成果の共有化を図るため、地研業績集についてインターネット上で検索可能なデータベースや専門家所在情報の構築を行い、同時に研究評価のあり方についても検討し、研究運営管理要領案および研究評価委員会設置要綱モデル案を作成した。

2. 試験検査では、危機管理対応に必要な高度検査機能、国際的に通用する信頼性の確保のためのGLPとレファレンス機能強化として検査に関わる電算管理法の標準化とセキュリティ対策並びに情報提供機能をも有するレファレンスセンター機能強化策における紙情報のCD-ROM化を行った。

3. 研修では研修システムにおける国研と地研の役割分担、派遣研修システムのあり方を検討し、研修情報のデータベースを作成すると共にIT利用による遠隔研修やビデオ作成による非対面研修の可能性を明らかにした。

4. 情報関連機能では、地研間で情報を共同利用できるようインターネットを介したネットワークの効果的運用、総合的解析法に関する研究を行い、地研、国研等による討議の場としての域保健のためのインターネット研究会を開催した。更に、地研の共有データベース構築策としてLinuxをOSとし、PostgreSQL、PHP4を用いた安価、かつ効率の良いシステムの構築とセキュリティ対策のあり方の提言を行った。また、インターネットホームページ上の感染症発生动向調査データベースから、必要な情報を自動的にグラフ表示等するシステムの開発を行った。

5. 保健所行政への科学的支援システムの構築では、健康危機対応における保健所等との共同事例研究を通じた業務連携の強化と、各ブロックでの試験検査の円滑な集約化をとりまとめ、地域連携のための提言をおこなった。

6. 地域における健康・栄養状況等の評価に関する研究では、疾病動向予測システム等による生活習慣病死に関する疫学的なアプローチや「陰膳」等による栄養成分分析や血液・尿等生体資料中の栄養素等の生化学的測定値（指標）による地域住民の健康・栄養状態の評価（対人保健サービス）に関する基礎的研究を行い、地域診断へのアプローチ法を示した。

これらの成果により、地研の調査研究をはじめ、試験検査、研修、情報機能を強化し、社会的なニーズに迅速かつ的確に応え、地方における保健衛生行政をより強力に支援することが可能となった。そして、地研間の連携を強化することによって、広域的な危機管理体制や、レファレンスセンター、公衆衛生情報センター、技術研修センターなど、全国的な衛生行政の科学的・技術的中核機関のネ

ネットワークを作ることへの確かな可能性を示すことができた。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 大月邦夫：地方衛生研究所の機能強化に関する総合的研究、平成10年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）研究報告書、1999。

2) 鈴木重任：科学的根拠及び情報を提供する地方衛生研究所の試験検査機能の強化に関する研究、平成10年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、1999。

3) 江部高廣：地方衛生研究所の地方衛生研究所の調査研究能の強化に関する研究、平成10年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、1999。

4) 荻野武雄：地方衛生研究所の情報提供を効果的に行うための情報ネットワークの構築に関する研究、平成10年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、1999。

5) 五明田孝：地方衛生研究所の連携による相互研修システムの確立とその評価に関する研究、平成10年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、1999。

6) 長谷川修司：地方衛生研究所の保健所行政への科学的支援システムの構築に関する研究、平成10年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、1999。

7) 宮島嘉道：地域における健康・栄養状況等の評価に関する研究、平成10年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、1999。

8) 大月邦夫：地方衛生研究所の機能強化に関する総合的研究、平成11年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）研究報告書、2000。

9) 鈴木重任：科学的根拠及び情報を提供する地方衛生研究所の試験検査機能の強化に関する研究、平成11年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、2000。

10) 江部高廣：地方衛生研究所の地方衛生研究所の調査研究能の強化に関する研究、平成11年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、2000。

11) 荻野武雄：地方衛生研究所の情報提供を効

果的に行うための情報ネットワークの構築に関する研究、平成11年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、2000。

12) 五明田孝：地方衛生研究所の連携による相互研修システムの確立とその評価に関する研究、平成11年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、2000。

13) 長谷川修司：地方衛生研究所の保健所行政への科学的支援システムの構築に関する研究、平成11年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、2000。

14) 宮島嘉道：地域における健康・栄養状況等の評価に関する研究、平成11年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）分担研究報告書、2000。

F. 研究総括

本研究で得られた成果は、①地研の知的、人的、物的資産のデータベース化（研究業績集、事例集、苦情処理等の対応、専門家の所在、派遣研修可能施設、検査結果の活用）②全ての地研が共同利用できる情報システムの構築（インターネット、感染症発生动向調査事業、総合的情報解析システム）③地研間の、そして関係機関との連携強化のためのネットワークシステムの確立、（相互研修や科学的な支援システムの試み、国研・地研の役割分担、住民への情報提供等）④危機管理対応や監視を可能にする技術の保持・向上に関する基礎的・開発的な研究、（化学汚染物質等の高度検査体制、地区診断や健診事業の疫学的評価、食生活診断システムの開発・評価等）の4つに大別することができる。これらの研究により、地研の調査研究をはじめ、試験検査、研修、情報機能を強化し、社会的なニーズに迅速かつ確に答え、地方における保健衛生行政をより強力に支援することが可能になった。そして、地研間の連携を強化することによって、広域的な危機管理体制や、フレアレンスセンター、公衆衛生情報センター、技術研修センターなど、全国的な衛生行政の科学的・技術的中核機関のネットワークを作る基礎が完成した。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 2. 実用新案登録 3. その他
該当なし。

分担研究報告書

調査研究機能の強化に関する研究

分担研究者 江部 高廣 大阪府立公衆衛生研究所長

研究要旨 地研業績集の9,10年度分のデータベース化を行うとともに検索上の問題点を解析し、より有効な検索のための同意語辞典、正規化辞典及びシソーラスファイル作成を検討した。また、研究評価について地研での現状と問題点を整理し、国立試験研究機関の研究評価制度を参考にして、今後地研において実施すべき研究評価のあり方を提言した。さらに、モデル調査研究として細胞付着性大腸菌の実態の把握とその検査法の確立に関する共同研究」を実施し、これまで不明瞭であった分布状況等を同一の検査法を使用することにより把握することが出来た。以上、3つの研究事業により、地方衛生研究所が担う調査研究機能の強化を図った。

研究協力機関

秋田県衛生科学研究所
新潟県保健環境科学研究所
神奈川県衛生研究所
山梨県衛生公害研究所
石川県保健環境センター
愛知県衛生研究所
滋賀県立衛生環境センター
高知県衛生研究所
福岡県保健環境研究所
宮崎県衛生環境研究所
国立公衆衛生院

A. 研究目的

地研の知的、人的、物的資産の共有化と有効活用を図り、調査研究機能を強化する。具体的には次の3つの検討を行い、地方衛生研究所の主要機能である調査研究機能を強化する。

- 研究1：研究業績の共有化
- 研究2：研究評価のあり方
- 研究3：有機的連携のためのモデル研究

研究1：研究業績の共有化について

B. 研究方法1

研究業績集に同意語ファイルを付加し、インタ

ーネット上で検索可能なデータベースを作成する。また、今後の業績収集を容易に行えるシステムの開発も行う。さらに、平成11年12月から12年11月に対応した健康危機事例の収集も行う。

C. 研究結果1

1. 業績入力ソフト開発と11年度業績の収集

入力方法は、基本的に昨年と同様のWindowsのデータ形式を中心としたが、今回 ACCESS並びに EXCELによる新入力様式を作成し、各地研にFDを配布して収集を依頼した。

その結果、今回の回答は昨年度比べ、EXCEL（昨年21地研→今回38地研）の使用が大幅に増加した。2月初め現在で65地研からの業績報告があったが、残りの8地研からの報告を待つて統合し、10年度までの業績に追加する。なお、平成元年度～10年度までの業績件数は25,554件となっている。

2. シソーラス・ファイルの構築

収集した業績のキーワードを解析すると、同意語が多い（HPLC、High-performance liquid chromatography、高速液体クロマトグラフィー、液クロ等や恙虫、つつがむし、ツツガムシ、つつが虫、Tsutsugamusiなど）、書き方が違う（著者名では、記入欄の文字数が制限されているため、

姓のみに省略され記入されているものや、日本語名と外国語名とがあり、同一人と判断できない)などの検索の傷害となる問題点があり、これを解消するために次の検討を行った。

- ・同意語が多い → 同意語辞典を作成
- ・書き方が違う → 正規化辞典を作成

さらに、検索が簡単にできヒット率向上させるとともに、今後のキーワード選択や入力を容易にする目的でJICSTを利用したシソーラスの検討を行った。

3. 健康危機事例の収集

平成11年12月から12年11月の間に全国地方衛生研究所が対応した健康被害について、今後の発生時への援助とするため、次の観点から事例を収集した。

- ・比較的大規模なもの、散発的であっても記録として残すべきと思われるもの
- ・規模如何に拘わらず、記録として残すべきと思われるもの
- ・明確な被害はみられなかったが、その可能性があったと思われるもの、または今後も可能性があると思われるもの
- ・全国規模で中心が他府県にあった場合でも対応に苦慮したもの

その結果、一部の地研からの報告について同類の内容を統合処理したが、計154件の報告が寄せられた。現在、これらの事例について前回行った平成10年3月～11年11月の72事例を加え、計226件について、対応の内容、教訓、反省点、問題点などの詳細な記述を依頼する事例を選出中である。

なお、本事例調査は、平成9年度に実施した厚生科学特別研究「地衛研の連携による危機的健康被害の予知及び対応システムに関する研究(昭和40年～平成10年2月の事例)」の継続事業として、同じ手法により実施したものである。

(倫理面への配慮)

健康危機事例の収集および情報発信の際には、プライバシー保護等に十分配慮して行った。

研究2：研究評価のあり方について

B. 研究方法2

昨年度73地研を対象にアンケート調査を行い、

研究評価の現状と問題点等を把握した。今年度は、次に示すとおり調査対象を国公立試験研究機関に拡げ、昨年度の調査結果を考慮した上で、地研として実施すべき研究評価の方法等を具体的に検討する。

1. 調査対象機関の拡大

要綱類を入手して検討の対象とする機関として、国立医薬品食品衛生研究所、国立環境研究所、国立感染症研究所、国立公衆衛生院および工業技術院を加える。さらに、「厚生科学研究に係る評価の実施方法に関する指針」も検討に加える。

2. 問題点の掘り下げ

平成11年度の調査で明らかになった研究評価の現状と問題点等を踏まえ、それらをさらに掘り下げ実効のある研究評価のための条件等を検討する。

3. 研究評価に関する提言とその考え方

地研として導入すべき研究評価制度の基本的な考え方をまとめ、提言を作成する。

4. 研究運営管理要領案および研究評価委員会設置要綱モデル案の作成

上記検討に基づいて、研究の企画・実施に係る「調査研究運営管理要領モデル」を作成するとともに、「調査研究評価委員会設置要綱モデル」の作成も検討する。

C. 研究結果2

1. 地研からの意見等

提言(案)をまとめるまえに、昨年度調査において各地研から寄せられた「研究評価制度に対する意見」等から、目的、方法、研究者の意識、評価結果の活用について、問題点を以下に整理した。

(目的)

- ・社会的要求ととられれば、不安感、不信感が拭えず、評価結果の有効利用という積極的な考えにならず、制度が十分に機能しなくなる恐れがある。
- ・目的は研究所機能の強化・発展とすべきである。
- ・研究所の改善点を見いだし、それに努力する持続的な作業が必要である。
- ・研究所としては研究以外に試験、研修、知識普及など他の業務もあるので研究に評価が偏るこ

とはその研究所の正しい評価には必ずしもつながらない。

- ・試験検査業務が大半を占めており、調査研究に外部評価を導入するまでには充実していない現状である。

(方法)

- ・外部評価委員が研究所の業務を十分理解しているかが問題である。
- ・評価の公正さや信頼性の向上が課題である。
- ・外部評価は委員の選定、資料作成等多大な努力を必要とする。
- ・研究者、評価者ともに負担が大きい。
- ・研究者と評価者の意見交換が必要。
- ・最初は内部評価から出発するのがいいのではないか。
- ・経常的研究については学会での評価、自己評価、内部評価に任せる。

(研究者の意識)

- ・目先の結果にとらわれる危険性がある、チャレンジ精神の低下するのではないか。
- ・最初から結果が出やすいようなテーマを選ぶようになる恐れがある。

(評価結果の活用)

- ・結果の反映があいまい。
- ・よい評価を受けた研究に資金が配分するというが、その資金が(十分で)ない。
- ・研究者の評価をどうするのか。

2. 問題点の整理

以上の意見をまとめると、評価の問題点としては以下の内容があり、実施にあたってはこれらを考慮して行う必要があると考えられた。

(目的)

- ・社会的要求と取ると積極的な考えにならない。
- ・研究所の業務は研究だけではない。

(方法)

- ・評価の公正さや信頼性の向上が課題。
- ・外部委員が業務を十分理解しているか問題。
- ・研究者・評価者ともに負担が大きい。

(意識)

- ・最初から結果が出やすいテーマを選ぶ可能性が出てくる。
- ・目先の結果にとらわれチャレンジ精神低下の恐れが出てくる。

(結果の活用)

- ・結果の反映方法があいまい。
- ・よい評価の研究へ配分する研究費が不十分。

3. 研究評価に関する提言(案)

以上の問題点を考慮し、研究評価への提言(案)と考え方を以下にまとめた。

(目的)

- ・評価の目的を明確にする。研究所機能の強化が目的であるなどを明らかにする。
- ・職員への説明を十分に行い、積極志向になるように努力する。

(方法)

- ・内部評価から外部評価へ進む。
- ・評価対象をプロジェクトから経常的研究へ進む。
- ・書面評価より口頭発表を含めた評価の方が有効である。
- ・研究者と評価者の意見交換が必要である。
- ・外部有識者のコメントは非常に有用である。

(基準)

- ・意義・水準・達成度などについて評価指標を明確にする。
- ・評価の客観性を確保する。委員間の意見交換によりアドバイスを調整する。

(結果)

- ・改善策など評価結果の活用法を明確にする。
- ・PLAN-DO-SEEの持続的な努力が研究所として必要である。

4. 調査研究運営管理要領モデル

調査研究の評価は、元来調査研究の運営管理に含まれるべきものと考えられるので、参考のため、以下の「調査研究運営管理要領モデル」を作成した。(様式類は、資料参照)

地方衛生研究所調査研究運営管理要領(案)

(目的)

第1条 この要領は、〇〇衛生研究所(以下「所」という。)が行う調査研究活動(以下「研究」という。)について、適切な評価を行うとともに研究実施に関する事項を定めることにより、研究機能を効果的に発揮させ、〇〇県の保健衛生の向上を図ることを目的とする。

(適用)

第2条 この要領は、原則として所で行う全ての

調査研究に適用する。

(研究テーマの基本方針)

第3条 所において実施しようとする研究は、○
○県内の保健衛生の進歩向上に寄与できる研
究でなければならない。

(研究計画書の提出)

第4条 研究担当者は、研究しようとするテーマ
ごとに「研究実施計画書」(様式1号)を事前
に作成し、直属の長および所長に提出し承認を
受けるものとする。

(研究の承認に係る評価)

第5条 所長は、第4条で承認を受けようとする
研究テーマのうち、事前評価が必要と判断され
るものについて、別途定める調査研究評価委員
会に評価を依頼することができる。

(報告書の提出)

第6条 研究担当者は、研究結果について年度終
了時に以下の様式でまとめ、直属の長および所
長に提出するものとする。

- 1) 継続的研究の場合は、「研究実施状況報告
書」(様式2号)
- 2) 研究終了の場合は、「研究終了報告書」
(様式3号)
- 3) 研究計画の変更又は中止の場合は、「研究
計画変更(中止)願」(様式4号)

(研究の中間評価および事後評価)

第7条 所長は、第6条で提出された研究テーマ
のうち、中間評価または事後評価が必要と判断
されるものについて、別途定める調査研究評価
委員会に評価を依頼することができる。

(評価の還元)

第8条 所長は、第5条および第7条により調査
研究評価委員会に評価を依頼し報告を受けた評
価等が次の研究に十分反映されるよう取り計ら
うものとする。

(研究結果の発表)

第9条 所及び研究担当者は、原則としてその
研究成果を所の発行する研究報告または外部の
専門誌、専門学会等へ速やかに発表する。

- 2 研究担当者は、前項のうち外部への発表を行
う場合は「研究等発表伺」(様式5号)を提出
し、直属の長ならびに所長の承認を受けるとと
もに○県○主管部長に報告する。
- 3 研究の成果は、広報等により○県民に広く

周知する。

(庶務)

第10条 この要領に関する庶務は○課○係が
行う。

附 則

この要領は平成 年 月 日から適用する。

5. 調査研究評価委員会設置要綱モデル

本評価モデルは地方衛生研究所で行う調査研究
のみを対象としたものである。(様式類は、資料
参照)

その理由としては、地方衛生研究所が機能する
業務には、調査研究以外に試験検査、研修指導お
よび公衆衛生情報の収集・解析・提供があり、合
計4つの主要業務を行っている。

機関評価や部課単位の組織評価を行うには、こ
れらの4つの業務を考慮した総合的評価の方法が
必要となってくる。しかしながら、4つの業務の
比率は、各地研の規模や取り組み方針によって異
なっており、標準的な評価方法を策定することは
非常に困難である。従って、各々の設置目的に応
じた機関評価または組織評価については、各自治
体での検討に譲るべきと考える。

地方衛生研究所調査研究評価委員会設置要綱(案)

(目的)

第1条 ○県衛生研究所(以下「所」とい
う。)において行う調査研究事業のうち、所長
から依頼 のあった調査研究について、事前・
中間・事後の評価を行うために「○県衛生研
究所調査研 究評価委員会(以下「委員会」と
いう。)を設置する。

(構成)

第2条 委員会は、委員長と委員及び特別委員で
構成する。

2 委員は、内部委員(所の部長・室長)と外部
委員(外部の専門家または有識者)数名で構成
する。

3 委員長は外部委員の中から所長が指名する。

4 委員長が必要と認める場合は、特別委員を置
くことができる。

(評価事項)

第3条 所長から依頼のあった調査研究について、
次の様式により評価を行う。

- 1) 評価様式1号：事前評価の場合
- 2) 評価様式2号：中間評価の場合
- 3) 評価様式3号：事後評価の場合

(委員会の開催)

第4条 委員会は委員長が召集し主宰する。

2 委員長は評価結果を所長に報告しなければならない。

(庶務)

第5条 委員会の庶務は所の〇〇課〇〇係が行う。

(委任)

第6条 この要綱に定めるもののほか、委員会に関し必要な事項は、委員長が所長の承認を得て定める。

附則

この要項は、平成 年度において行われる事業から適用する。

評価の方法については別に細則を定める。

研究3：有機的連携のためのモデル研究

－細胞付着性大腸菌の実態の把握とその検査法の確立に関する共同研究－

B. 研究方法3

研究は平成11年度、10施設、平成12年度、12施設の共同研究として実施した。使用菌株は、ヒト由来大腸菌、1,153事例、1,287株、ヒト以外材料由来の513事例、524株の合計1,666事例、1,811株を使用し(表1)、腸管付着に関係するとされる三種類の既知の付着性関連遺伝子；*eaeA*、*bfpA*、*aggR*と腸管毒素性大腸菌の耐熱性毒素(ST)様毒素遺伝子；*astA*の保有状況を明らかにする。またその因子を迅速、簡便に検査する方法としてPCR法を検討し、その方法の確立を目的とした。また各施設で同定に使用している腸管病原性大腸菌(EPEC)の血清型表を統一し、EPECの同定に使用した。

PCR法は全施設とも同一ロットReady-To-Go (ファルマシア)と同じプライマー(表2)を同濃度で使用し、被検菌株からのテンプレート作成法、増幅ファイル(94℃、2分加熱後、94℃、45秒→55℃、2分→72℃、1分の25サイクル後、72℃、5分)等のPCR条件を統一しておこなった。なお、*eaeA*増幅用プライマーは平成11年度に増幅されにくい菌株が存在したため12年度にはセンス・プライマーの塩基配列を変更したが、この菌株を含む標準菌株を全施設に配布してPCR法を行い、その結果が他の菌株

と同程度に増幅され、施設ごとに問題がみられないことおよび前年度の結果に影響を及ぼさないことを確認している。増幅後の電気泳動と写真撮影による判定は各施設の方法により行った。

平成11年度の本研究ではおもにヒト由来大腸菌菌株を使用し、*eaeA*、*bfpA*、*aggR*の三種類の付着性関連遺伝子と*astA*毒素遺伝子の保有状況を明らかにし、その検査法としてPCR法が迅速簡便な方法として有用であることを確認したので、今年度は家畜をはじめ動物由来株、各種食品由来株、河川水や下水などの環境材料由来株について昨年度と同様のPCR法を用い保有状況を調べた。

研究は、国立公衆衛生院衛生微生物学部と11ヶ所の地方衛生研究所の合計12施設の共同で実施し、各種下痢原性大腸菌の分類ごとの比較並びにヒト由来株とヒト以外由来株での保有状況を比較した。

C. 研究結果3

結果は同一集団発生の患者由来株は1事例として各種下痢原性大腸菌(表3)の分類ごとに集計し、大腸菌の分類ごとの比較、ヒトとヒト以外の由来株での保有状況を比較した。両年度で得られた結果は以下のごとく要約できる。

1. 志賀毒素産生性大腸菌(STEC)または腸管出血性大腸菌(EHEC)(表4)

ヒト由来204事例(224株)、ヒト以外由来128事例(130株)を調べた。STECでは*eaeA*保有はヒト由来株(89.2%)がヒト以外由来株(64.8%)よりやや多く、いずれの由来株でも*eaeA*単独保有株が多く認められた。また、わが国の主なSTEC血清型で0157、026、0111の3血清型は、由来に関係なく100%に*eaeA*保有がみられ、これら以外の血清型では半数近くが陰性であった。

2. 腸管毒素性大腸菌(ETEC)(表5)

ヒト由来166事例のうち107事例(64.5%)、ヒト以外由来では17事例中9事例(52.9%)が*astA*単独保有であった。この*astA*陽性株のうち、ヒト由来では102事例(95.3%)が耐熱性毒素(ST)を産生する株で、易熱性毒素(LT)産生株は5事例(4.7%)であるのに対して、ヒト以外由来では全株がLT産生株であった。

調べた3種類の付着因子保有株はヒト由来では3.6%、ヒト以外では1株もみられなかったこと

は、本大腸菌の腸管内付着(定着)因子は*eaeA*あるいは*aggR*とは別の因子 (colonization factorなど) によるものと推察された。

3. 腸管組織侵入性大腸菌 (EIEC) (表6)

全施設で供試されたものはヒト由来の8株であり4種類の遺伝子保有は確認されなかった。本大腸菌も別の因子による細胞への付着が考えられた。

4. 腸管病原性大腸菌 (EPEC) とそれ以外の大腸菌 (表7)

EPECは研究施設ごとに異なった血清型表に基づいて同定を行っていたが、本研究では同じ基準によって同定すべきであるという考えから、各施設の血清型表と内外で報告されている血清型も考慮して研究班のEPEC血清型表を作成した(表8)。その表に記載されている抗原構造とH抗原は未実施または型別不能(UT)であるが、表中にO抗原が含まれているものをEPEC、上記の各種下痢原性大腸菌で見られる毒素産生や細胞侵入性を保有せず、別のO:H型のもの、OUTおよびOラフ型を「その他の大腸菌」に分類した。

ヒト由来株での両大腸菌グループを比較すると、*eaeA*保有には有意差はみられなかったが、*aggR*保有株ではEPECの508事例中137事例(27.0%)に対し、その他の大腸菌では6.0%にしかみられなかった。ヒト以外由来株では*eaeA*保有状況は両大腸菌とも同じ傾向がみられたが、EPECでの*aggR*はヒト由来株より明らかに低率であり、88事例中2事例(2.3%)、「その他の大腸菌」では認められなかった。これらのヒト以外株に付着因子保有株が少ないという結果とヒト由来株の多くは患者由来であることを考慮すると、下痢発現に付着因子が関与していることを示唆するものと考えられる。さらに下痢原性大腸菌であるEPECと下痢の原因とならないとされる「その他の大腸菌」の間には付着性因子保有状況に有意の差はみられず、両大腸菌を単に血清型別だけで区別する検査法に問題があると思われる。また近年、新しい病原機序による下痢原性大腸菌とされる腸管凝集付着性大腸菌(EAggEC)(表3参考)の重要な鑑別特徴である付着因子、*aggR*がEPECや「その他の大腸菌」にもかなりの高率で確認されたことは、今後下痢原性大腸菌の検査においては病原因子を考慮した検査法

の確立が必要と思われる。

EPEC、O血清型による保有状況は(表9)、ヒト由来のO1では*astA*保有が2.2%、O18では*eaeA*の1.2%と非常に少ないが、ヒト以外由来株ではO1で*astA*が55.6%と半数以上にみられている。またO111、O126、O86a等検出頻度の高いEPEC、O血清型に*aggR*保有が多いことは下痢原性大腸菌としてEAggECの鑑別、同定が必要であることを表している。

ヒト以外由来に*astA*単独保有が多く、ヒト由来にはほとんどみられないことは、この毒素蛋白が下痢発現に関与しているかどうか疑問となるところであり、今後明確に下痢患者由来であることが確認できた菌株を使用し、*astA*単独保有について調査を行いその病原的意義を考える必要がある。

*bfpA*保有株はEPECでは3事例(3株)、「その他の大腸菌」では14事例(15株)と非常に少なく、由来別ではヒト由来で*eaeA*+*bfpA*+*astA*; 12事例(13株)、*eaeA*+*bfpA*; 3事例(3株)の合計15事例(16株)、ヒト以外由来株では*eaeA*+*bfpA*; 2株のみで、単独保有株は認められなかった。その血清型はO119(1)、O125(1)、O127(1)、O153(2)、O157(10)、OUT(3)であった。なかでもO153:H21とO157:H45は全て*eaeA*+*bfpA*+*astA*保有株であった。なお、ヒト由来の16株のうち少なくとも9株は下痢症状のある患者由来ですべて「その他の大腸菌」に分類される株であったことは、病原因子からの研究が必要と思われる。

5. O血清型不明(OUTまたはOラフ)株

表には示していないが、STECではヒト由来1株中0株、ヒト以外由来25株中7株(28.0%)は、*eaeA*を保有していた。また「その他の大腸菌」に分類される株のうちヒト由来、ヒト以外由来株では*astA*単独保有と*eaeA*保有がみられ、型別された菌株との相違はみられなかったことは既知O血清型以外の患者由来株を用いた調査研究により下痢症状との関連を解明しなければならない。

D. 結論3

下痢原性大腸菌は感染症新法では感染性胃腸炎原因菌として位置づけられているが、その検査法には一部不備な点があり、検査上、行政対応上問題となることがしばしばみられている。特に毒素

産生性や細胞侵入性が病原因子として検査され同定できる下痢原性大腸菌はそれ程困難ではないが、病原性大腸菌 (EPEC) または血清型大腸菌以外のいわゆる非病原性大腸菌に分類される「その他の大腸菌」による下痢患者由来株の意義について混乱がみられている。そこでこれらの問題を解決するために、下痢発現には腸管上皮細胞への付着能の有無が感染初期に重要な因子であるとの認識から、可能な限り多数の大腸菌を調べることが重要でそれを迅速、簡便に検査できるPCR法の開発をも目的とした。そのために平成11年度には10ヶ所の衛生研究所、平成12年度には国立公衆衛生院と11ヶ所の衛生研究所で保存されている菌株使用による連携研究を行ったものである。

本研究によって明らかになった事項、問題となり解決が急がれる事項の主なもの以下の通りである。

1. 明らかになった事項

- 1) 本研究で用いたPCR法は各種の付着性因子の日常検査法として有効なものである。
- 2) STEC主要な付着因子は *eaeA* で、ETEC、EIECは今回調べたものとは別の機序によるものであった。
- 3) EPECに同定された菌株の中には、毒素産生性や細胞侵入性、付着因子など既知の病原因子を保有しないものが半数以上にみられた。また、EPEC株中には別の腸管内付着因子によるEAggECの *aggR* 保有株が高率に認められた。
- 4) 「その他の大腸菌」では付着性因子を保有するものがあり、*eaeA* 保有が多く、次いで *aggR* 保有株であった。これはEPECの場合と類似していた。
- 5) 由来別ではヒト由来株に *eaeA*、*aggR* 保有株が多く見られた。

2. 今後解決が必要な事項

- 1) EPECと「その他の大腸菌」を含む下痢原性大腸菌の検査法、鑑別法の確立が必要である。
- 2) ヒト以外由来株では *eaeA* と *aggR* 保有が少ないことは、ヒトの下痢症の原因菌がヒト以外材料に由来しているかどうかの関連性を明らかにすること。すなわち両付着性因子がヒトの下痢発現にどの程度関連しているのかを、さらに多数の菌株について調査し、その中で患者由来株と

健康者、無症状者由来株の比較が必要である。

3) EAggECが産生する *astA* 単独保有はヒト以外株で高頻度に見られるが、ヒト下痢症に関連があるのかどうかを明らかにする。

4) *astA* 保有はヒト由来ではETEC、ST産生株で、ヒト以外由来ではETEC、LT産生株であることが明らかになったが、この違いは何に由来するのかをさらに多数の菌株について検討し、結論する必要がある。またこの違いを遺伝学的、免疫学的研究を行い解明しなければならない。

以上のことを考慮すると、ある集団発生事例や散発下痢患者の原因が下痢原性大腸菌によると確定診断するためには、本研究で明らかになった問題点、疑問点を解決し、病原因子を含めた下痢原性大腸菌の検査法を確立することが必要で、安全衛生上の危機管理マニュアル作成に不可欠と思われる。そのためには患者・健康者由来株、ヒト以外の各種材料由来株の精査が不可欠であり、多くの施設で保存されている菌株は共有財産であるという認識のもとに、多くの施設間で有機的に利用する研究体制の組織が求められる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平成11年度厚生科学研究補助金（健康科学総合研究事業）「地方衛生研究所の絹強化に関する総合的研究」の分担研究「調査研究機能の強化に関する研究」の研究報告書、平成12年3月、大阪府立公衆衛生研究所

2. 学会発表

- 1) 下痢原性大腸菌の付着性因子保有状況とSTECの遺伝子解析、第130回日本獣医学会学術集会、平成12年10月、大阪
- 2) 下痢原性大腸菌の付着性因子保有状況、第75回日本感染症学会総会、平成13年3月、奈良市

表1 被検菌の由来

由 来	被 検 数		備 考 (検体数)
	事例数	菌株数	
ヒト	1,153	1,287	
動物	275	286	
ハエ	7	7	
食品	83	83	
河川水	92	92	海水(1)
下水	46	46	下水(30)、工場排水(16)
その他	10	10	牛舎床ふきとり(1) 3株は刈由来株、1株は不明
合 計	1,666	1,811	

表2 プライマーと標的サイズ

標的遺伝子	プ ラ イ マ ー	サイズ
<i>bfpA</i>	<i>bfp1</i> 5'-aat ggt gct tgc gct tgc tgc	326bp
	<i>bfp2</i> 5'-gcc gct tta tcc aac ctg gta	
<i>eaeA</i>	<i>eae1</i> 5'-gct tag tgc tgg ttt agg at	591bp
	<i>eae2</i> 5'-ctc tgc aga tta acc tct gc	
<i>aggR</i>	<i>agg1</i> 5'-gta tac aca aaa gaa gga agc	254bp
	<i>agg2</i> 5'-aca gaa tcg tca gca tca gc	
<i>astA</i>	<i>ast1</i> 5'-gcc atc aac aca gta tat cc	106bp
	<i>ast2</i> 5'-gag tga cgg ctt tgt agt cc	

表3 下痢原性大腸菌の種類と病原因子

下痢原性大腸菌	病原因子または特徴
腸管毒素性大腸菌:ETEC	易熱性毒素(LT)、耐熱性毒素(ST)
腸管組織侵入性大腸菌:EIEC	細胞侵入能
志賀毒素産生性大腸菌:STEC	志賀毒素(β毒素)産生
腸管病原性大腸菌:EPEC	特定のO血清型
*腸管付着性大腸菌:EAEC	限局型付着(LA)
*腸管凝集付着性大腸菌:EAggEC	凝集型付着、ST様毒素(EAST1)産生

*下痢原性菌としての分類はまだ確立されていない

表4 STECの遺伝子保有状況

由来	血清型	被検 事例数	陽性 (%)						陰性 (%)
			<i>eaeA</i> <i>bfpA</i> <i>astA</i>	<i>eaeA</i> <i>bfpA</i>	<i>eaeA</i> <i>astA</i>	<i>eaeA</i>	<i>aggR</i> <i>astA</i>	<i>aggR</i> <i>astA</i>	
ヒト	0157	104 (100)			4	100			
						104(100)			
	026	31 (100)			4	27			
						31(100)			
	0111	24 (100)				24			
						24(100)			
その他	45 (100)			1	22		1	1	20
						23(51.1)	(2.2)	(2.2)	(44.4)
小計	204 (100)			9	173		1	1	20
						182(89.2)	(0.5)	(0.5)	(9.8)
ヒト 以外	0157	47 (100)			1	46			
						47(100)			
	026	3 (100)				3			
							3(100)		
	0111	3 (100)				3			
						3(100)			
その他	75 (100)			2	28			4	41
						30(40.0)	(5.3)	(5.3)	(54.7)
小計	128 (100)			3	80			4	41
						83(64.8)	(3.1)	(3.1)	(32.0)

表5 ETECの遺伝子保有状況

由来	毒素型	被検 事例数	陽性 (%)						陰性 (%)
			<i>eaeA</i> <i>bfpA</i> <i>astA</i>	<i>eaeA</i> <i>bfpA</i>	<i>eaeA</i> <i>astA</i>	<i>eaeA</i>	<i>aggR</i> <i>astA</i>	<i>aggR</i> <i>astA</i>	
ヒト	ST・LT	36 (100)				1		26	9
								(72.2)	(25.0)
	ST	112 (100)			1	2	2	76	31
								(88.9)	(27.7)
	LT	18 (100)						5	13
								(27.8)	(72.2)
小計	166 (100)			1	3	2	107	53	
								(64.5)	(31.9)
ヒト 以外	ST・LT	1						1	
	ST	6 (100)							6
									(100)
	LT	10 (100)						8	2
								(80.0)	(20.0)
小計	17 (100)						9	8	
								(52.9)	(47.1)

表6 EIECの遺伝子保有状況

由来	被検事例数	陽性 (%)				陰性 (%)
		付着性			毒素	
		<i>eaeA</i>	<i>bfpA</i>	<i>aggR</i>	<i>astA</i>	
ヒト	8 (100)	0	0	0	0	8 (100)
ヒト以外	0					

表7 EPECと「その他の大腸菌」の遺伝子保有状況

由来	大腸菌	被検事例数	陽性 (%)						陰性 (%)	
			<i>eaeA</i>	<i>eaeA</i>	<i>eaeA</i>	<i>eaeA</i>	<i>aggR</i>	<i>aggR</i>		
			<i>bfpA</i>	<i>bfpA</i>	<i>astA</i>	<i>astA</i>	<i>astA</i>	<i>astA</i>		
ヒト	EPEC	508 (100)	2	3	70	88	49	23	273 (53.7)	
	その他	267 (100)	12	1	4	39	3	13	44 (16.5)	151 (56.6)
ヒト	EPEC	88 (100)	1		9	2		21 (23.9)	55 (62.5)	
以外	その他	280 (100)	1	2	14			37 (13.2)	226 (80.7)	

表8 EPECの血清型表

01:NM	028:NM	0111:H12	0125:H21	0128:H12	0158:H55
01:H7	044:NM	0111:H21	0125:H49	0128:H35	0159:NM
01:H42	044:H18	0111:H27	0126:NM	0128:H47	0159:H7
018:NM	044:H34	0114:NM	0126:H2	0142:NM	0159:H12
018:H7	044:H74	0114:H2	0126:H12	0142:H6	0159:H27
018:H12	055:NM	0114:H10	0126:H19	0142:H21	0166:H4
018:H14	055:H6	0114:H21	0126:H21	0146:NM	
020:NM	055:H7	0114:H32	0126:H27	0146:H6	
020:H26	086:NM	0114:H49	0127:NM	0146:H10	
020:H51	086:H2	0119:NM	0127:H6	0146:H19	
026:NM	086:H7	0119:H4	0127:H9	0146:H21	
026:H2	086:H18	0119:H6	0127:H10	0151:NM	
026:H7	086:H21	0119:H27	0127:H12	0151:H10	
026:H8	086:H27	0125:NM	0127:H21	0151:H50	
026:H11	086:H34	0125:H6	0128:NM	0158:NM	
026:H12	0111:NM	0125:H11	0128:H2	0158:H6	
026:H32	0111:H2	0125:H19	0128:H7	0158:H23	