

健福祉省)のAgency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR、米国毒性物質疾病登録機関)が作成している化学物質リスト (CERCLA Priority List of Hazardous Substances) の考え方等が参考になる。The Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act (CERCLA、包括的環境対処・補償・責任法) は一般的にスーパーファンド法として知られており、過去、現在の行為により引き起こされた環境汚染の浄化を目的として制定された法律である。この法律が対象とする事象は、有害物質或いは汚染物質が環境中に放出され、またはその恐れがある場合や、地域住民及び隣接住民などへの健康、福祉及び自然環境に悪影響を及ぼす場合である。ATSDRは対象の有害物質をCERCLA Priority List of Hazardous Substancesとしてリストアップし、2年毎に改訂している。よって、これにリストアップされている化学物質はテロ等の人為的な犯罪行為を対象とした化学物質リストではないが、膨大な数に上る化学物質から危険性の高い物質をリストアップする手法として参考になる。このCERCLA Priority List of Hazardous Substancesにリストアップされる化学物質は必ずしも単に毒性の強い物質であるということではなく、環境中の汚染頻度、毒性の強さ及び人への暴露可能性の3つの観点からそれぞれ評価採点 (各項目600点、計1800点) し、その結果を集計し、現在275物質がリストされている。化学物質による健康被害が発生した場合、地衛研では、原因物質の早期同定が求められる。CERCLA Priority List of Hazardous Substancesと同様な化学物質リストを作成し、上位の物質に対する分析体制を整えておくことは、平時においても有意義であるし、突発事件、事故発生時にも

優先分析項目や他機関との役割分担でも有益であると考えられる。

CDC/DCにおける微生物による健康危機管理体制についてはBiosurveillance Initiativeがあり、生活環境を監視することにより、国民の健康に関する情報を管理、迅速に対応することを目的としている。このシステムはNational Biosurveillance Integration System (DHS、警察・諜報機関からの健康・農業監視情報の収集システム)、BioWatch (DHS、EPA、CDC、生物学的脅威への初期警告システム、ワシントン、ニューヨーク、サンフランシスコなどの大都市に設置された生物兵器検知装置)、BioSense (CDC、Bio Watchのデータと人間の病気の症状の分析結果を統合するシステム) から構成されている。BioWatchはOutdoor Automatic Standoff - Detectorsと呼ばれる筒状の容器にフィルターを装着して大気を収集し、フィルターに吸着された生物テロ対象病原体を分析、検知するものである。

2001年の9.11同時多発テロ以降、国家安全局 (Department of Homeland Security、DHS) が設置したサーベイランスであり、大気からのサンプリングユニットの維持に関しては環境保護局が、分析 (PCR解析) はCDC、それぞれの州、地域の公衆衛生検査室が行っている。対象となっているのは炭疽菌、天然痘ウイルス、野兎病菌など約10種の生物学的テロの対象病原体であるが、詳細については公表されていない。BioWatchの有効性、設置場所の妥当性、検査の信頼性、経費 (1都市あたり年間維持費を含め数百万ドル)、人手、検知結果に対する公衆衛生担当者の対応が可能かどうかなど、多くの問題点が指摘されている。2003年には自然界のものと思われる野兎病菌をヒューストンで検知して、フォールスアラ

ートを出している。公衆衛生学的観点から見ると、バイオテロの可能性のある病原体の早期検知を図り、発症前の人々へ予防的対策をとることができる可能性は、実際に発症後に対策を取るのに対してその被害をより小さく押さえることができる故に好ましいことは確かであるが、どのようにという方法論においては、まだ検討の余地が多い。

b. National Institute of Allergy and Infectious Diseases / National Institute of Health, (NIAID/NIH)

NIAID/NIHにおいては、Ernest T. Takafuji博士、K.Gayle Bernabe博士、Karl A. Western博士、Abe Mittelman博士、Kenneth M. Millburne博士より概要説明を受けた後、危機管理対応状況についての議論を交わした。また、同氏より米国と地衛研とが直接協力できる可能性について打診を受けた。特に印象的だった点として、

- ① 健康危機に対する予算の急増
- ② Priority Setting Criteria for Development of Vaccine
- ③ 共同研究体制（開発－製薬業界、臨床部門、検査部門）
- ④ 日米医学で地研との協力を揚げる事ができる。

4.2 イングランド、スコットランド調査

(1) 調査者

吉村健清

(2) 期 間

2006年10月1日（日）～9日（月）

(3) 対象機関

- a. London HPA - Centre for Infections
- b. London HPA - LRS (NW London HPU)
- c. Manchester HPA - Manchester Lab, NW Region
- d. Glasgow NSS - HPS(Clifton House)

e. Glasgow NSS - Reference Lab(Stobhill Hosp)

London HPAではCaroline Hyde-Price氏の手配で、Robert George氏(Microbiology)、Peter Wilkinson氏(Clinical Governance)、Kevin E Brown氏(Virus)、Claude Seng氏(Director)とそれぞれ1時間程度議論した。Manchester HPAでは責任者のF.J.Bolton氏および微生物部門のTyrone Pitt博士と協議を行った。

Glasgow NSSでは、所長のTim Brettの案内で、概要説明を受けた後、Kristy Roy氏(Virus)、Steve Hankin氏(疫学)と情報交換を行った後、危機管理対応状況について議論を交わした。特に印象的であった点として、

- ① サーベイランス機能
- ② Reference Centerの研究機能
- ③ Clinical Governance
- ④ Manchester Medical Microbiology Partnership(MMMP)
- ⑤ データリンケージ

が揚げられる。

UKにおける感染症サーベイランスでは、情報源として、感染症届出、検査機関からの病原体検査に関する報告、医療機関からの報告の大きく3種類が挙げられる。指定感染症については法的に届出が義務づけられており、一般医(GP)が届出感染症の疑いまたは診断を行った場合、検査機関での病原体の確認を待たずに管轄HPUの専門医に届出をすることになっている。届出のあった情報は、感染症情報センター(CDSC)において管理されている。また、病原体検査に関する情報については、医師が患者から検体を採取した場合に、LRSの地域検査機関(一部は大学病院の検査部と提携)が

行うこととなっている。各検査機関はHPAのネットワークとつながっており、HPAによって一元的に管理されている。さらに、公衆衛生上重要であると考えられるいくつかの疾病については、適切な公衆衛生対策を実施するために、医師はレポートを報告することになっている。各情報源は、疾病の頻度や分布といった疫学上必要な様々な情報を提供することが可能である。これらの異なる情報源から集められた情報を統合して解析検討することにより、単一情報源では判断が困難な感染症発生の実態をより明らかにすることが可能となっている。さらに、各Clinicでは、NHSの専用ネット回線を利用して、患者情報の入手や入力が可能となっている。また、患者の管理上必要な情報（既往歴、現病歴、検査結果等）をデータベースから検索することが可能である。CCDC、HPA CDSC Regional Office、HPA CDSC Colindale もネットワークに参加することができ、動向監視、情報共有、迅速対応が可能となっている。

5. ニューヨーク市における新型インフルエンザ対策について

収集した情報の中で特筆すべきものとして、世界最大の都市ニューヨーク市における鳥インフルエンザの発生予防対策について紹介する。ニューヨーク市は、多種多様な人々が活動していること、政治経済の中心地で24時間絶え間なく動いていることなど、ならびに9.11テロの教訓があることから、健康危機事例発生対策の最も困難な場所と位置づけている。

本報告では、地方衛生研究所における最も差し迫った健康危機事例の1つが鳥インフルエンザであることから、GNYAHを中心としたニューヨークでの鳥インフルエンザ予防対策について紹介する。想定シナリオ

は、大都会ニューヨークで鳥インフルエンザ H5N1 パンデミックが発生し、いかにして流行拡大を防ぐかということである。参加機関は、GNYHA（Greater New York Hospital Association）、ニューヨーク市内の病院、ニューヨーク市の医務局、公衆衛生局、危機管理局、消防、警察など、ニューヨーク州ならびにアメリカ合衆国の関連機関である。訓練の目的は、病院側の柔軟な対応ができたか、市・州・国の間での連携がスムーズであったか、将来の課題の明確化である。

訓練は、最初に鳥インフルエンザ H5N1 パンデミックが検知されてからパンデミックワクチンが利用できるようになって終息するまでとされている。訓練はそれぞれの施設からの構成員による少人数のグループに分かれて行われている。具体的な状況として、下記のような設定がなされている。

- ① 鳥インフルエンザ H5N1 による流行が発生した。
- ② 鳥インフルエンザ H5N1 が鳥型から人型に抗原変異を起こした。
- ③ 世界中の人が鳥インフルエンザ H5N1 に対する抗体を保有していない。
- ④ 鳥インフルエンザ H5N1 が「人一人」感染拡大を引き起こした。
- ⑤ 人に重篤な症状と致死を引き起こした。

まず予想される状況として、

- ① 抗ウイルス製剤（タミフル、リレンザなど）について
 - ・提供に限界があり最低限の効果しか期待できない。
- ② ワクチン製造について
 - ・限定的なワクチン製造でさえ約5ヶ月を要する。
 - ・アメリカ全人口のためには更に数ヶ月を要する。

③ 感染者について

・最初の第一波でニューヨーク市全人口の35%（人口800万人に対し、280万人）が感染する。

・最初の第一波で5～7万人の患者が最低7日間の治療を要する。

・そのうち20%は集中治療室での10日間の人口呼吸器による管理を必要とする。

・そのうち1.5～2.5万人（0.55～0.9%）が死亡する。

・全体としては2.8～8.4万人（1～3%）が死亡する。

この訓練で得られた教訓を初年度に入手した文献ならびに2年度に実際に訪問したGNYHAで得られた情報から整理した。爆発的に増加すると予想される患者の受け入れ体制を整備するためには下記のことには留意する必要があるとされている。

① 病院職員について

下記のことを速やかに実施する。

- ・交替制勤務職員の調整
- ・職員の休暇の取り直し
- ・応援職員の確保

特に職員を確保するために、退職者への連絡網の整備と常日頃からの協力依頼、他病院からの応援受け入れ体制の整備、ボランティアや公衆衛生に携わる学生の受け入れなどをあげている。また長期間に亘ることが想定されるため、職員の休暇を最低限にすること、交替制を緊急時のものに切り替えて長期に備えることを提言している。

② 設備・器材について

下記のことが必要となる。

- ・人工呼吸器
- ・ベッド
- ・抗ウイルス剤

特に病院内での二次感染拡大を防ぐためには、感染者と非感染者との接触を避ける

ことが重要である。そのための区分け、重症患者のための集中治療室、個室、他人数部屋ならびに病院職員のための休憩室を確保することの重要性を強調している。病院職員は第一波の流行が収まるまでの数ヶ月間、家族と離れての病院勤務を強要されることが避けられず、極度の疲労による自らへの感染暴露を避けるためにも休憩室の重要性を強調している。抗ウイルス剤についても、市や州の在庫に頼らない備蓄計画の立案（大流行勃発時に予想される抗ウイルス剤の不足と投与優先順位）をすることを推奨している。

③ 情報の一括管理と共有について

正規の職員以外にも多数の協力者による病院運営となるので、情報の一括管理とリアルタイムでの迅速な共有がますます必要となる。このためには専門知識を有する複数の職員による情報の管理、全ての職員に所内専用の携帯端末をたせることなどや休憩室を活用した情報共有を提言している。

D. 考察

海外における国と地方の連携状況については、調査対象とした諸外国のほとんどがあらかじめテロの対象としている感染性微生物や有害化学物質を明確にしている。さらに電子媒体での標準化単一ネットワークシステムを構築し、情報の収集・提供・共有、お互いの役割分担と質の向上を目指し、突発事例の早期発見と国民健康の監視をリアルタイムで実施している。試験検査における精度管理状況についても、国際的な認証機関であるISO/IEC17025、GLPに準拠した認証制度、EPAが示すガイドライン、世界最大規模のFAPAS、FEPAS、GeMMA、LEAPによる認証制度を進めている。感染症や食中毒が発生した場合には、迅速

に現地へ赴き、感染経路の疫学調査を行う専門家養成として、アメリカでは CDC を中心とした EIS に FETP、ヨーロッパ連合では EPIET を持っている。実際の現地調査においても迅速で正確な情報共有体制の確立を急務としているところが多く、特に、大都市ニューヨークは 9.11 テロ、炭疽菌事例の経験などを受け、情報の一括管理と共有体制を確立しつつあった。

E. 結論

国際交流が年々盛んになっている現状を考えると、これまでの準備に加え予期していなかった事態の発生も予想されることから、主にインターネットを活用してアメリカ (GNYHA、LRN 等)、イギリス (HPA 等) ならびにカナダ等における危機管理対応についての情報収集、整理を行った。欧米諸国調査では、日本の地方衛生研究所の役割に対する多くの知見を得たが、本報告では、その一部として①地方の情報センターとして情報の一元化並びに健康危機常時監視体制について、②地方の感染症対策機関としての関連団体との協力体制の構築の必要性が痛感された。特に普段でも容易ではない情報共有を健康危機事例発生時にいかにして共有するかを議論しておく必要を痛感した。

Emergency Preparedness Resource Guide, A compendium of information for GNYHA members about emergency preparedness and

response resources, Greater New York Hospital Association, 1-134, 2005.

Effective Emergency Management Drills and Exercises, Greater New York Hospital Association, 1-21, 2004.

Pandemic Influenza, Preparedness and Response, New York City Department of Health and Mental Hygiene, 1-250, 2006.

Citywide Hospital Pandemic Influenza Tabletop Exercise, New York City, 1-25, 2005.

The Greater New York Hospital Association Emergency Preparedness Resource Center, <http://www.gnyha.org/>

謝辞

諸外国の危機管理に関する貴重な情報を提供して頂きました国立感染症研究所 感染症情報センター 岡部信彦先生、重松美加先生に深謝致します。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

平成 18-19 年度厚生科学研究補助金 地域健康管理研究事業
健康危機発生時の地方衛生研究所における調査及び検査体制の現状把握と
検査等の精度管理の体制に関する調査研究

総 括 報 告

分担課題：天然痘ウイルスの免疫学的迅速・簡便診断法と健康危機管理構築

主任研究者：	堺市衛生研究所長	田中 智之
研究協力者：	兵庫県立大学環境人間学部	北元 憲利
	国立感染症研究所ウイルスⅠ部	森川 茂
	堺市衛生研究所	吉田 永祥

研究要旨:

平成 18 年度の研究課題として、輸入痘瘡のシミュレーションを想定した健康危機に対する迅速な病原体特定の一手法として、痘瘡ウイルスの蛍光抗体法による迅速診断の可能性について全国 76 地方衛生研究所を対象に試みた。参加した地方衛生研究所 59 機関 (78%) のなかで正答率 53%、一部正解を入れても 66% の判定率であった。不参加 15 地衛研(20%)、参加・不参加意思表示のない 2 地衛研(3%)みられた。

平成 19 年度は、18 年度に正解した地衛研以外の 37 衛生研究所を対象に同様の迅速診断研修を再度試みた(参加率 56%)。その結果、正答率は 50%、一部正解を加えても 60%であった。前回誤答の 15 施設は今回 10 施設(67%)が正答し、健康危機対応の研修成果が窺えた。

さらに平成 19 年度は、ボックスウイルス科のウイルスと広範囲に反応するモノクローナル抗体を用いて、蛍光抗体法よりもさらに簡便なイムノクロマト法の開発を行った。その結果、ワクシニアウイルス抗原と特異的に反応することが確かめられ健康危機発生には迅速に対応できると考えられる。

A. 研究目的

18 年度と同様にバイオテロによる健康危機管理対応の一手段として、痘瘡ウイルスと同属のワクシニアウイルスを用いた原因微生物の同定シミュレーションを行った。前年度に正答の得られなかった地衛研、シミュレ

ーションに不参加の地衛研が、どれだけ健康危機の意識を高め、さらに技術的解析・研修を重ねたかを知る目的で今年度の模擬研修を行った。

また、前年度に使用した蛍光抗体法より簡便な病原体微生物の同定方法である Immunochromatography(IC)法が、

痘瘡の健康危機にどれだけ迅速に対応できるか、その構築を試みた。

B. 研究材料と方法

1. 材料 前回同様に痘瘡ウイルスと同属のワクシニアウイルスを RK13 細胞に感染させ、冷アセトン固定したものをを用いた。この標本(スライドグラス)を、前回正答の得られなかった地衛研あるいは模擬訓練に不参加の合計 37 地衛研に送付した。

FITC 標識モノクローナル抗体は痘瘡ウイルス科のウイルスと広範囲に反応する抗体である。サル痘との反応性を図 1. に示した。

2. 方法

蛍光抗体法の操作手順も、前回同様に添付した。すなわち、FITC 標識抗体と感染細胞を反応させ、洗浄後、蛍光顕微鏡で検鏡した。

IC キットはラテックス標識モノクローナル抗体を用いた。ニトロセルロース膜に抗マウスグロブリン抗体と上記の特異的モノクローナル抗体あるいは抗ワクシニア免疫マウス血清を固層したストリップを作成した。先ず、ラテックス標識モノクローナル抗体をワクシニアウイルス液と反応させ、その混合液をストリップに吸収させた。吸収過程の中で、陽性検体では、先ず捕捉モノクローナル抗体とウイルス・ラテックス標識モノクローナルの反応がみられる。次いで標識モノクローナル抗体が捕捉抗マウスガンマグロブリンと反応する。陰性検体ではラテックス標識抗体との反応が見ら

れないため抗マウスガンマグロブリンとの反応のみが見られることになる。

C. 研究結果

18 年度、19 年度の結果の比較を表 1 に示す。対象 37 衛生研究所の参加は 20 地衛研(参加率 56%) であった。不参加 9 地衛研、参加不参加の意思表示なしが 7 地衛研もあった。判定結果は、正答率は 10 地衛研(50%)、一部正答の 2 地衛研を加えても 60% であった。前回誤答の 15 施設は今回 10 施設(67%) が正答し、また前回不参加あるいは回答なしの 2 地衛研は正答であった。前回誤答 5 施設は今回も同様に正答が得られなかった。前回不参加または参加への意思表示の見られなかった 13 施設は今回も同様に不参加または意思表示がなかった。前回で機器整備不良が判明した 1 地衛研は、機器改善が見られていなかった。

IC キットは痘瘡ウイルスと特異的な反応性を示し、アデノウイルス、ロタウイルスなどの他のウイルスとの反応は見られなかった。検出感度、操作性のより簡便化は改良段階である。

D. 考察

今回の成績から、約三分の二の地衛研が痘瘡ウイルス診断に迅速に対応できることになる。加えて、前回誤答の施設の三分の二が今回は正答でき、その後の健康危機対応の研修成果が窺えた。前年度の成績を加味すると、全国 76 地衛研中 51 地衛研

67%の地衛研が痘瘡ウイルス健康危機に対応可能と考えられる。今後は、より積極的な研修への三角と蛍光抗体法操作の習熟を図らなければならない。Immunochromatography(IC)法は蛍光抗体法よりより簡便な方法である。特異性は良く保たれた反応性を示すが、今後は感度、例えば何 PFU/ml のウイルスと反応するか、や操作性の簡便性を改良しなければならない段階となっている。

E. 結論

蛍光抗体法による痘瘡ウイルス同定の健康危機模擬研修では、67%の全国各地衛研が対応できることが分かった。健康危機意識の低い地衛研もみられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noritoshi Kitamoto, Takayuki Kobayashi, Yoji Kato, Nobutaka Wakamiya, Kazuyoshi Ikuta, Tomoyuki Tanaka, Shigeharu Ueda,

Hiroyuki Miyamoto, and Shiro Kato. Preparation of Monoclonal Antibodies Cross-Reactive with Orthopoxviruses and Their Application for Direct Immunofluorescence Test. Microbiol. Immunol.2005, 49(3), 219-225

- 2) 北元憲利、森川 茂、吉田永祥、田中智之. 痘瘡の迅速簡便診断法による健康危機管理構築の試み。日本公衆衛生学会誌（投稿中）
- 3) 北元憲利、森川 茂、加藤陽二、田中智之. 抗ワクシニアウイルス単クロナール抗体のサル痘ウイルスに対する反応性とその有用性。日本感染症学会誌（投稿中）

2. 学会発表

- 1) 田中智之 天然痘ウイルスの免疫学的迅速・簡便診断法の確立と健康危機管理構築. 第66回日本公衆衛生学会総会 発表（愛媛県松山市、平成19年10月24-26日）

H. 知的所有権の取得状況

なし

図 1. FITC 標識抗体のサル痘ウイルスとの反応パターン

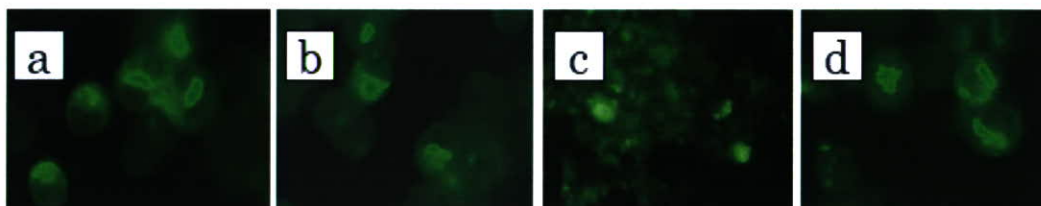
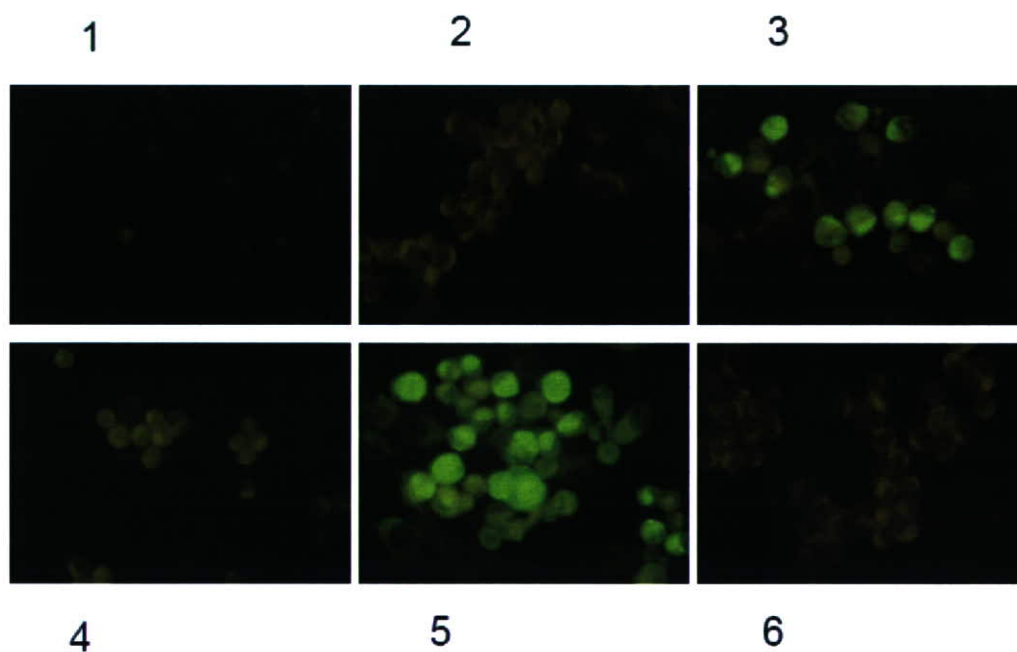


図 2. FITC 標識抗体とウイルス感染細胞および非感染細胞との反応性



1. 非感染細胞
2. アデノウイルス感染細胞
- 3.および5. ワクシニア Ikeda 株ウイルス感染細胞
4. ロタウイルス感染細胞
6. エンテロウイルス感染細胞

表 1. 痘瘡ウイルス検出模擬演習 18年度、19年度の比較

模擬演習の状況(北海道・東北・新潟地区)	正 答	
	平成18年度	平成19年度
地研名称		
北海道立衛生研究所	▲	回答なし
札幌市立衛生研究所	▲	◎
函館市衛生試験所	不参加	不参加
青森県環境保健センター	◎	
秋田県健康環境センター	○	
岩手県環境保健研究センター	○	
宮城県保健環境センター	○	
仙台市衛生研究所	不参加	不参加
山形県衛生研究所	◎	
福島県衛生研究所	◎	
新潟県保健環境科学研究所	回答なし	◎
新潟市衛生試験所	◎	

◎ 正解、 ○ 一部正解、 ▲ 不正解

模擬演習の状況（関東・甲・信・静地区）	正 答	
	平成 18 年度	平成 19 年度
地研名称		
茨城県衛生研究所	不参加	不参加
栃木県保健環境センター	▲	▲
宇都宮市衛生環境試験所	不参加	不参加
群馬県衛生環境研究所	▲	▲
埼玉県衛生研究所	◎	
千葉県衛生研究所	不参加	▲
千葉市環境保健研究所	不参加	◎
東京都健康安全研究センター	◎	
足立区衛生試験所	不参加	不参加
杉並区衛生試験所	不参加	不参加
神奈川県衛生研究所	◎	
横浜市衛生研究所	▲	○
川崎市衛生研究所	▲	▲
横須賀市健康安全科学センター	不参加	不参加
相模原市衛生試験所	不参加	不参加
山梨県衛生公害研究所	不参加	▲
長野県環境保全研究所	▲	◎
静岡県環境衛生科学研究所	▲	▲
静岡市衛生研究所	◎	
浜松市保健環境研究所	◎	

◎ 正解、 ○ 一部正解、 ▲ 不正解

模擬演習の状況（東海・北陸地区）	正 答	
	平成 18 年度	平成 19 年度
地研名称		
富山県衛生研究所	◎	
石川県保健環境センター	○	
福井県衛生環境研究センター	▲	▲
愛知県衛生研究所	◎	
名古屋市衛生研究所	◎	
岐阜県保健環境研究所	▲	▲
岐阜市衛生研究所	不参加	不参加
三重県科学技術振興センター保健環境研究部	◎	

◎ 正解、 ○ 一部正解、 ▲ 不正解

模擬演習の状況（近畿地区）	正 答	
	平成 18 年度	平成 19 年度
滋賀県衛生科学センター	◎	
京都府保健環境研究所	○	
京都市衛生公害研究所	▲	◎
大阪府立公衆衛生研究所	▲	◎
大阪市立環境科学研究所	▲	回答なし
尼崎市衛生研究所	◎	
堺市衛生研究所	◎	
東大阪市環境衛生検査センター	判定できず	◎
兵庫県立健康環境科学研究所	◎	
神戸市環境保健研究所	◎	
姫路市環境衛生研究所	◎	
奈良県保健環境研究センター	◎	
和歌山県環境衛生研究センター	不参加	◎
和歌山市衛生研究所	光源トラブル	機器整備不良

◎ 正解、 ○ 一部正解、 ▲ 不正解

模擬演習の状況（中国・四国地区）	正 答	
	平成 18 年度	平成 19 年度
地研名称		
鳥取県生活環境部衛生環境研究所	◎	
島根県保健環境科学研究所	◎	
岡山県環境保健センター	◎	
広島県保健環境センター	◎	
広島市衛生研究所	回答なし	回答なし
山口県境環境保健研究センター	◎	
香川県環境保健研究センター	◎	
徳島県保健環境センター	○	
愛媛県立衛生環境研究所	▲	◎
高知県衛生研究所	▲	▲

◎ 正解、 ○ 一部正解、 ▲ 不正解

模擬演習の状況（九州地区）	正 答	
地研名称	平成 18 年度	平成 19 年度
福岡県保健環境研究所	◎	
福岡市保健環境研究所	○	
北九州市環境科学研究所	▲	▲
佐賀県衛生薬業センター	▲	◎
長崎県衛生公害研究所	不参加	不参加
長崎市保健環境試験所	不参加	不参加
大分県衛生環境研究センター	◎	
熊本県保健環境科学研究所	◎	
熊本市環境総合研究所	◎	
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	◎	

◎ 正解、 ○ 一部正解、 ▲ 不正解

平成17～19年度厚生労働科学研究費補助金 地域健康危機管理研究事業
健康危機発生時の地方衛生研究所における調査及び検査体制の現状把握と
検査等の精度管理体制に関する調査研究

総括報告

分担課題：バイオテロ等健康危機発生時の電子顕微鏡的ウイルス検査の精度管理

分担研究者 小倉 肇 岡山県環境保健センター所長

研究要旨：

バイオテロ等健康危機発生時の電子顕微鏡的ウイルス検査の精度管理を実施するに当たり、先進国であるドイツ国立コッホ研究所を視察して研究し、そのシステムを地研に導入した。初年度は検査マニュアルを作成して各地研に送付した後、ウイルス固定剤の検査に及ぼす影響をノロウイルスVLPを用いて調査した。生標本と固定標本を送付して精度管理を行った結果、生標本では100%の正解率が固定標本では70.6%であった。検体を固定することで未知のウイルスでも安全に検査でき、固定検体でも精度を上げる工夫（親水化）も可能であった。平成18年度からは全てのウイルス標本を固定して精度管理した。平成19年度の天然痘ワクチンウイルス、インフルエンザウイルスの正解率は平成18年度に比べて向上しており、精度管理に参加することを通じた経験が反映されているように思われた。この他にSARSコロナウイルス、ヘルペスウイルス、アデノウイルス、ネコカリシウイルス、麻疹ウイルスを精度管理検体として用いた。従来、ほとんどの地研では下痢症ウイルスのみの電子顕微鏡的検査をしており、バイオテロに使用されるかもしれないウイルス等を検査する機会はほとんど無かった。本研究の目的は各検査者の評価、格付け等を行うことではなく、経験を積むことでウイルスによる健康危機発生時検査の信頼性及び精度の向上であり、当研究の目的は達成されたものとする。電子顕微鏡を保有する地研は必ずしも多くないので、将来的には各ブロックごとに基幹となる地研に検査機能を集中することも考える必要があるだろう。検査の信頼性確保と精度の向上のために、今後は国立感染症研究所を中心としてこのような精度管理が継続できるように国に提言する。

研究協力者

藤井理津志 (岡山県環境保健センターウイルス科長)

大瀬戸光明 (愛媛県立衛生環境研究所)

西村公志 (大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課主任研究員)

左近直美 (大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課主任研究員)

三上稔之 (青森県環境保健センター 研究管理員)

後藤俊幸 (京都大学医学部保健学科助教授)

宇田川悦子 (国立感染症研究所主任研究官)

H. Gelderblom (国立コッホ研究所教授、電子顕微鏡的ウイルス検査外部精度管理国際アドバイザー)

A. 研究目的

地方における健康危機の内でも、平成16年度に福山市の老健施設で発生したノロウイルス感染症は、死者を出す大きな社会問題となった。また、近年発生が特に危惧されているものとしてバイオテロと新型インフルエンザウイルスによる広域感染症がある。

これらを検査する最前線として地方衛生研究所（地研）や国立感染症研究所が位置付けられている。

バイオテロの内でも最も危険性が高いとされているのは天然痘ウイルスによるものであり、また、広域感染症としては新型インフルエンザ、ウエストナイル病やSARSが上げられる。天然痘水疱液をネガティブ染色し電子顕微鏡的に観察すれば、ボックスウイルス診断は迅速簡易に出来る。インフルエンザウイルスやSARSコロナウイルスの電子顕微鏡的形態には特徴があり、訓練さえしておけば診断は容易である。このように、電子顕微鏡的診断法は高く評価されている。ただ、教育訓練と精度管理をしておかないと上記診断法も役には立たない。

当研究では、地研における電子顕微鏡的ウイルス診断の精度管理を行うことにより、健康危機発生時検査の信頼性確保と精度の向上を目的とした。

B. 研究材料と方法

1. 材料 精度管理用試料として、ノロウイルスVLP、天然痘ワクチンウイルス、インフルエンザウイルス、SARSコロナウイルス、ヘルペスウイルス、ネコカリシウイルス、アデノウイルス、麻疹ワクチンウイルスを用いた。

2. 固定剤 ウイルスの固定剤としてはパラフォルムアルデヒドを使用し、検査マニュアル（報告書1, 2）通りに調整した。固定の後、電子顕微鏡的ウイルス形態を観察をした。

3. 精度管理 固定したウイルス標本を、まず研究協力者（レファレンスセンター）に送付して診断してもらい、適正としたものを精度管理に参加する地研宛にクール宅急便で送付した。1ヶ月の期限以内に回答を求め、結果を集計した。正解ウイルス名、正解率を模範的なウイルス電子顕微鏡写真像を添えてコメントと共に

地研に還元した（図1）。

C. 結果と考察

表1に示すように、平成17年度は34地研、18年度は31地研、19年度は27地研の参加があった。精度管理正解率は、平成17年度、固定無しノロウイルスVLP100%(34/34)、固定ノロウイルスVLP70.6%(24/34)であり、固定により親水性が失われるためウイルス標本がグリッドに乗り難いためであった（報告書1）。今後危険なウイルス、未知のウイルスを検査する場合に固定は必須である。検査マニュアルに記載したグリッドの親水化を良く参考にして検査員は技術習得をする必要がある。

平成18年度の正解率は、天然痘ワクチンウイルス51.6%(16/31)、インフルエンザウイルス74.2%(23/31)、陰性対象90.3%(28/31)、SARSコロナウイルス51.6%(16/31)、ヘルペスウイルス87.1%(27/31)であった（報告書2）。

一方、平成19年度の正解率は天然痘ワクチンウイルス74.1%(20/27)、インフルエンザウイルス92.6%(25/27)、ネコカリシウイルス（小型球形ウイルス）74.1%(20/27)、アデノウイルス85.2%(23/27)、麻疹ウイルス（パラミクソウイルス）33.3%(9/27)であった（表1）。平成19年度精度管理ウイルス標本の電子顕微鏡像を図2に示す。

バイオテロに使用される可能性の高い天然痘ウイルス（ボックスウイルスでワクチン株を精度管理として使用）の正解率が、平成18年度は51.6%であったが、同じウイルスを使用して精度管理をした平成19年度の正解率は74.1%と向上し

ており、経験することが要因であろうと思われた。同じくインフルエンザウイルスの正解率74.2%は、平成19年度には92.6%と向上が見られた。ノロウイルスのモデルとして使用される、培養可能なネコカリシウイルスの正解率は74.1%、下痢症ウイルスでもあるアデノウイルスは85.2%と良かった。麻疹ウイルス（パラミクソウイルス）の正解率が低いのはこれまで見たことがない検査者が多いためと思われ、良い経験になったと思われる。電子顕微鏡による検査は迅速性においても優れており、視覚で確認できるので地研においてぜひ遺伝子検査と共に併用されるべきである。

精度管理の事後のアンケートを実施したところ、どの地研も「この精度管理は有用であった」と回答した。今後は国立感染症研究所を中心として精度管理を継続して欲しいとの意見が多数であった。

本研究の成果品として、「電子顕微鏡的ウイルス診断のためのウイルス固定法及び染色法マニュアル」を作成して全地研に送付した。

この3年間の結果は、国際電子顕微鏡学会（学会発表1,2）やウイルス学会（学会発表5）で発表した。また、電子顕微鏡検査を伴ったウイルス研究を発表した（学会発表3,4,6）（論文発表1-4）。

D. 結論

1. ドイツ国立コッホ研究所を視察し、そこで行われている電子顕微鏡的ウイルス検査の外部精度管理システムを地研に導入した。
2. 危険なウイルス、未知のウイルスを

検査に際して固定することは不可欠である。固定による検査精度の低下を防ぐ方法を「電子顕微鏡的ウイルス診断のためのウイルス固定法及び染色法マニュアル」として全地研に配布し、報告書にも記載した（報告書1, 2）。

3. ウイルス検査の精度管理の結果、2年連続で検体として使用した天然痘ワクチンウイルスの正解率が平成19年度71.4%と平成18年度の結果の51.6%より向上傾向を示した。これは経験による検査能力の向上と思われた。その他SARSコロナウイルス等の観察は良い経験となったと思われた。

4. 3年間精度管理を実施して、年々参加機関が減少傾向を示した。電子顕微鏡を保有する地研は必ずしも多くないので、将来的には各ブロック毎に基幹となる地研に電子顕微鏡的検査機能を集中することも考える必要がある。

5. 精度管理の事後アンケートの結果から、精度管理は有用であるとの回答であった。国立感染症研究所を中心として今後も継続してもらいたいという希望が多かった。健康危機管理対応としての精度管理に必要な人材と予算の確保を国に提言し、国立感染症研究所を中心として精度管理が今後も行われることを期待する。

E. 健康危機情報

該当無し

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hamano M., Kuzuya M., Fujii R., Ogura

H. and Yamada M.

Epidemiology of acute gastroenteritis outbreaks caused by Noroviruses in Okayama, Japan

J. Med. Virol. 77, 282-289 (2005)

2) 小倉肇

ノロウイルス

岡山医学会雑誌 117, 85-86 (2005)

3) Kuzuya M., Hamano M., Nishijima M.,

Fujii R., Ogura H., Tanaka M., Oda A., Kusaka S. and Naitou M.

An outbreak of acute gastroenteritis caused by human group C Rotavirus in a welfare institution in Okayama prefecture.

Jpn. J. Infect. Dis. 58, 255-257 (2005)

4) Kuzuya M., Fujii R., Hamano M.,

Nishijima M. and Ogura H.

Detection and molecular characterization of human group C rotaviruses in Okayama Prefecture, Japan, between 1986 and 2005.

J. Med. Microbiol. 79, 1219-1228 (2007)

2. 学会発表

1) Goto T., Fujii R., Ogura H. Oseto M.,

Nishimura H., Sakon E. and Utogawa E. Electron microscopic diagnosis in Japan. Microscopy Conference 6. Dreilaender-tagung, DAVOS, Switzerland 2005

2) Ogura H., Fujii R., Oseto M., Nishimura

H., Sakon N., Utogawa E. and Goto T. Electron microscopic diagnosis of viruses in Japan

第16回国際電子顕微鏡学会 (IMC

16) 札幌 2006

- 3) 藤井理津志、葛谷光隆、濱野雅子、小倉肇
電子顕微鏡法をスクリーニングとして用いた 散発性胃腸炎原因ウイルスの検索 第47回臨床ウイルス学会、東京、2006
- 4) 濱野雅子、藤井理津志、葛谷光隆、小倉肇、金谷誠久
岡山市における小児の感染性胃腸炎散発例からの Norovirus, Sapovirus 及び Astrovirus の検出状況 (2004-2006) 西日本感染症学会、岡山、2006
- 5) 小倉肇、藤井理津志、大瀬戸光明、西村公志、左近直美、宇田川悦子、後藤俊幸、Gelderblom H.
バイオテロ等健康危機発生時の電子顕微鏡的ウイルス検査の精度管理 第23回中国四国ウイルス研究会、松山、2007
- 6) 濱野雅子、藤井理津志、葛谷光隆、小倉肇、金谷誠久、国富泰二
2006/2007 シーズン岡山県における Norovirus の流行状況と遺伝子解析 第77回日本感染症学会西日本地方会、佐賀、2007

3. 報告書

- 1) 小倉肇、Gelderblom, H., 藤井理津志、大瀬戸光明、西村公志、左近直美、宇田川悦子、後藤俊幸 バイオテロ等健康危機発生時の電子顕微鏡的ウイルス検査の精度管理
平成17年度厚生労働科学研究 健康危機発生時の地方衛生研究所における調査及び検査体制の現状把握と検査等の精度管理体制に関する調査研究報告書 27-53 (2006)
- 2) 小倉肇、藤井理津志、大瀬戸光明、西村公志、左近直美、宇田川悦子、後藤俊幸、H. Gelderblom
バイオテロ等健康危機発生時の電子顕微鏡的ウイルス検査の精度管理 (II) 平成18年度厚生労働科学研究 健康危機発生時の地方衛生研究所における調査及び検査体制の現状把握と検査等の精度管理体制に関する調査研究報告書 28-38 (2007)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし