

策のための P4 施設を建設している現状を知り得た。同研究所は 3 部、1 センターに集約される 21 の研究グループからなり、約 180 名の正規職員が配置されている。そして中国でウイルス研究がはじまった武漢にあって、中国におけるウイルス基礎研究分野の最高峰とされている。現在、BSL3 施設にはラボは 5 室あり HIV や H5N1 等の基礎研究が行われている。また中国衛生部（厚生省）の緊急対応部門と中国 CDC と連携し、中国におけるウイルス疾患に対する公衆衛生緊急対応ネットワークの中核ラボともなっている。同研究所と国立感染症研究所はすでに HIV/AIDS 研究分野で交流があり、国立感染症研究所で学んだ研究者も活躍している。同研究所を訪問した際、次年度の完成を目指して、フランスの P4 技術を輸入し、武漢郊外にスーツタイプの P4 施設の建設を進めていた。中国国内にはクリミアコンゴ出血熱をはじめとする BSL-4 病原体の流行地域があり、これまでも国立感染症研究所が中国関係機関と連携して共同研究を行ったところだが、今後は武漢ウイルス研究所との連携についても検討していく必要があると思われる。

またアジア地域の中で新興が著しいインドにおいては、ムンバイに近い学術都市のプネーある国立ウイルス研究所において P4 施設の建設が進められていた。プネー市郊外の施設には 2005 年に BSL3 ラボ研究棟が新築され、鳥由来のインフルエンザ（インド

国内ではヒト患者は未確認）の他、キヤサヌール森林熱（多い年には 500 名の患者発生）、シャンドリブラ、ニパなどの検査診断を実施している。ちなみにインド国内には現在 21 ヶ所の BSL3 施設がある。当研究所では、敷地内の一角に約 40m 四方の面積で、4 階建ての BSL4 施設を建築中であり、2 年以内の完成を予定している。施設の建築目的は、疑い患者の正確・迅速な診断に絞られており、基礎・応用研究を目指したものではないとのこと。なお今後インドではさらに、インド医学研究委員会（ICMR）の分子生物学センター（CCMB）がハイドラバードに基礎研究を目的とした BSL4 施設を建設する計画している。プネー市の国立ウイルス研究所のバイオセーフティについては、米・英・仏・豪の研究施設との交流により得た最新技術を応用し、所内の規程の策定、教育訓練とその実践に大変な力を入れて対応していた。

以上、アジアにおいても BSL4 施設の活用が数年以内に本格化し、国際的な研究活動も盛んになると想定され、感染研でもそれら機関との研究交流の進展が重要と思料する。

なお、パリに本部を置くパスツール研究所は、旧フランス領のアジア、アフリカ諸国の多くに研究所を設置する、非営利民間団体である。国立感染症研究所はこのパスツール研究所と本年度 12 月に感染症協力に関する覚書を交わし今後の我が国との研究協力の推進の一助にするとところである。

パスツール研は国立感染症研究所と同様に、基礎研究の他に疫学情報の収集等の任務も有しており、アルボウイルス関連疾患については、国のセンターラボ、情報センターとして専門の部門が設けられている。特に最近、欧州においてはチクングニヤ等の新興感染症の輸入例が国内感染例に結びつく事例が発生しており、パスツール研では保健省、地域の保健部局と連携し、疑い患者の発生報告、病原体診断、患者対応、媒介蚊対策等の一連の危機管理体制の整備を進めていた。我が国、感染研としてもパスツール研からは、豊富な患者症例をもとにしたレベルの高い基礎研究からのみならず、感染症危機管理の点においても学ぶところがある。なおパスツール研は本年度で創立120周年を迎えたが、今後3年の間に、新興感染症対策のための新たな研究棟を設置し、400名（うち200名は新規採用予定）の研究者・職員を配備して、一層の感染症研究を進めることを予定するなど、今後もさらなる発展を目指す状況である。我が国、感染研としては、個別研究面のみならず、同研究所の感染症に取り組む対応か

らも、学ぶところが多いと思われた。

C 研究結果

一般的に、研究評価を行う際には、評価の時期、評価の目的、評価項目（対象）、評価を行う者の選定、評価方法について検討し、それぞれの研究特性に適合した組み合わせを用いることにより行われる。平成20年度新興・再興感染症研究事業においては、昨年度に続き、事前評価委員会及び中間・事後に関しては、主任研究者からこの間における研究成果の発表いただき、併せて評価委員会を実施した。また、その実施にあたっては、他の研究事業との比較・検討及び過去の問題点等を踏まえ、改善を試みた。

D 結論

新興・再興感染症研究事業の評価において、研究事業の評価方法に関する資料の収集・分析及び評価委員会の運営を通して、より適切な評価を行うための手法についての有益な所見が得られた。

200829048A (別添)

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業
新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究
平成20年度 総括・分担研究報告書 (別添)

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

研究成果の概要

研究代表者 藤 井 紀 男

平成 21(2009)年 3 月

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 研究成果概要

目 次

	開始 年度	終了 年度	頁
(1年目)			
工藤宏一郎 我が国における一類感染症の患者発生時の臨床的対応に関する研究	20	22 …	1
廣田 良夫 インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究	20	22 …	5
高崎 智彦 我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究	20	22 …	9
山口 一成 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策	20	22 …	17
田代 眞人 新型インフルエンザの発生予測、早期検知、リスク評価および大流行に対する事前準備と緊急対応に関する研究	20	22 …	21
佐多徹太郎 テロの可能性のある病原体等の早期検知・迅速診断法の開発とその評価法の確立に関わる研究	20	22 …	27
押谷 仁 新型インフルエンザ大流行時の公衆衛生対策に関する研究	20	22 …	31
原口 義彦 新型インフルエンザの大流行に備えた訓練に関する研究	20	22 …	35
杉山 和良 バイオリスク管理の包括的強化及び必要な教材等の開発と実践の評価に関する研究 感染症情報国民コールセンター設立と実施に関する研究	20	22 …	39
小林 和夫 持続性結核菌感染の病原性や発症に関わる分子機構の解明及び治療・予防の基礎研究	20	22 …	43
石川 信克 罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究	20	22 …	47
宮崎 義雄 COPD 等における難治性感染症の病態把握等に関する研究	20	22 …	51
渡邊 治雄 アジアに研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークに強化に関する研究	20	22 …	55
岡田 全司 輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究	20	22 …	59
倉根 一郎 地球温暖化に伴い変化する感染症に対する早期防御法の確立に関する研究	20	22 …	63
野崎 智義 顧みられない病気に関する研究	20	22 …	67
菅又 昌宏 感染症情報国民コールセンター設立と実施に関する研究	20	22 …	73
多屋 肇子 予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究	20	22 …	77
角田 慎一 有効かつ安全なインフルエンザ粘膜ワクチンの確立を目指した新規アジュバントシステムの開発	20	22 …	81
(2年目)			
切替 照男 医療機関における感染症伝播に関する研究	19	21 …	85
砂川 慶介 新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と、 診断・治療法に関する研究	19	21 …	93
森川 茂 防疫上緊急を要するウイルス性出血熱等に対する病原体診断法の確立及び 予防・治療法の開発に関する研究	19	21 …	101
丸井 英二 感染症への国民啓発に効果的なリスクコミュニケーション方法と教育方法に関する研究	19	21 …	111
河内 正治 インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究	19	21 …	121
牧野 正彦 抗酸菌感染症の発症・診断・治療・新世代予防技術に係わる分子機構に関する研究	19	21 …	129
宮平 靖 慢性寄生虫感染症の侵入監視及びその健康管理体制の確立	19	21 …	137

新見 昌一	深在性真菌症と輸入真菌症に関する新しい検査法と抗真菌薬の開発、並びに病原因子の解明に向けたポストゲノムの基盤的研究	19	21 … 145
山田 章雄	動物由来感染症の生態学的アプローチによるリスク評価等に関する研究	19	21 … 153
多田 有希	我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究	19	21 … 161
嘉藤 洋陸	遺伝子増幅 RPA 法に基づいた媒介蚊における迅速簡便病原体検出法の開発	19	21 … 169
莉和 宏明	国内で発生のないベクター媒介性感染症の疫学診断法等の研究	19	21 … 177
清水 博之	ウイルス感染症の効果的制御のための病原体サーベイランスシステムの検討	19	21 … 185
武田 直和	中空粒子を用いたウイルス性肝炎の新しい検査・予防法の開発	19	21 … 193

(3年目)

小野寺昭一	性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究	18	20 … 201
森原 克明	病原体保管、輸送、廃棄における一括管理システムの開発	18	20 … 213
岡部 信彦	予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究	18	20 … 221
加藤 達夫	麻疹・風疹(MR)混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究	18	20 … 231
森島 恒雄	インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究	18	20 … 241
酒井 健夫	野生動物由来狂犬病およびリッサウイルス感染症の汚染把握を目的とした国際疫学調査	18	20 … 249
吉川 泰弘	動物由来感染症のコントロール法の確立に関する研究	18	20 … 257
小林 睦生	節足動物媒介感染症の効果的な防除等の対策研究	18	20 … 265
向井 徹	ハンセン病の啓発と難治症例に対する予防・診断・治療に関する研究	18	20 … 273
荒川 宣親	薬剤耐性菌等に関する研究	18	20 … 281
加藤 誠也	結核菌に関する研究	18	20 … 289
森 康子	臓器移植や悪性腫瘍による免疫低下状態で発生するウイルス感染症の予防と治療に関する研究	18	20 … 303
岸本 壽男	リケッチア感染症の国内実態調査及び早期診断体制の確立による早期警鐘システムの構築	18	20 … 315
谷口 清州	効果的な感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研究	18	20 … 329
寺嶋 淳	広域における食品由来感染症を迅速に探知するために必要な情報に関する研究	18	20 … 339

1 年目研究課題

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：我が国における一類感染症の患者発生時の臨床的対応に関する研究

課題番号：H20-新興一般-001

研究代表者：工藤 宏一郎

I. 研究の意義

一類感染症のうち、バイオテロとして発生が想定される天然痘を除いた疾患（ラッサ熱、エボラ出血熱、マールブルグ病、クリミアコンゴ出血熱、南米出血熱、ペスト）は、熱帯感染症と位置づけることができるが、第1種感染症指定医療機関において、これらの熱帯感染症の専門医師の配置や、支援体制の充実、第1種感染症指定医療機関のネットワークの確立及びその役割の充実などの課題を抱えている。これらの課題に対する整備を図る目的で、先ずはそれらの疾患の診療体制の充実・実効性のあるガイドラインの構築、医療機関同士のネットワーク化、人材養成にて専門知識や技術の底上げを図り、加えて、地域医療連携のモデルを構築することで医療機関、地方自治体などとの連携体制を構築する。また、現行の第2種感染症病室の基準では空気感染症への対応を重視しておらず、空気感染症の結核が新たに二類感染症に指定されたことに伴い、空気感染対応の第2種感染症病室の施設基準の策定が急務となっている。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 欧州における診療体制を調査・比較研究し、国内診療体制へ提言する。加えてそれらを参考に、人的資源・医療資源・経済資源に限られた日本の現状に基づいたガイドラインの作成につなげる。
- (2) 空気感染に対応した第二種病室の施設計画ガイドラインを策定するために、まずは結核患者が入院する病室の施設基準を策定する。
- (3) 輸入感染症に対する医療従事者向け研修プログラムを開発・実施し、一類感染症を含む新興・再興感染症の教育システムの構築と専門医師の養成につなげる。
- (4) 第一種感染症指定医療機関間に e-medicine（医学TV会議システム）を活用した情報共有システムの構築し、迅速な情報の共有化と国内外の医療機関の連携体制を確立する。加えて、新宿区・保健所主導の新宿区感染症協議会（新宿区、保健所、消防、警察、医療機関、医師会、歯科医師会等）が始動しているが、国立国際医療センターの本部への参加と併せ、協議会を発展させた地域連携モデルとして情報の共有化、診療体制の構築、訓練の提供などで参画し、一類患者発生時の新宿区モデルの基盤とする。

III. 1年間の研究成果

- ・ 研究代表者（工藤宏一郎）
 - (1) 分担研究者の研究課題の統括及び指揮・指導
 - (2) 情報共有システムである e-medicine の構築及び新宿区感染症協議会への積極的参加と連携体制の構築
- ・ 研究分担者（加藤康幸）
 - (1) ドイツ、イタリアおよび欧州連合のウイルス性出血熱診療体制を視察。高度隔離施設を持つゲーテ大学病院（フランクフルト）と国立スパンツァーニ国立感染症研究所（ローマ）を視察した。両国とも全国にP4対応の研究所に隣接した数カ所のセンターを設けて一類感染症に臨床対応している。患者に隔離とともに集中治療を提供することを前提に診療体制、施設基準が定められている。長距離の患者搬送手段を確立している。両施設のガイドラインやマニュアルを入手し、後述するホームページを利用した情報提供に参考とする。また、欧州連合の診療ネットワークにオブザーバー参加することが許され、今後情報共有を図ることが期待。

(2) ウイルス性出血熱に関する情報を国立国際医療センターホームページに掲載（1月予定）

・ 研究分担者（寛淳夫）

- (1) 結核に関する施設基準等の文献調査。
- (2) 第二種病室の建築・設備の現状を把握するためのアンケート調査。
- (3) 空調設備や病室平面形による気流への影響についてシミュレーションソフトを用いた検討。
- (4) (1)～(3)をとりまとめて分担研究班において結核患者用病室の施設基準を策定した。

・ 研究分担者（竹下望）

- (1) 一類感染症を含む新興・再興感染症の講習会として医師向けの実地臨床に即した輸入感染症講習会を企画・実施（平成20年9月27・28日 於：湘南国際村研修センター（神奈川県逗子市）。受講者は25都道府県から72人で60施設（特定感染症指定医療機関1、1類感染症指定医療機関5、2類感染症指定医療機関21、大学病院12、その他24）であった。講義科目は、旅行者下痢症、腸チフス・パラチフス、寄生虫感染症、ウイルス出血熱、検体の取扱い・搬送方法、関連法規と新型インフルエンザ対策。感染制御、トラベルワクチン、狂犬病、デング熱、マラリア、海外からの発熱患者に加えて、マラリア、鳥インフルエンザ等のケーススタディー、ナイトセッションとして「写真で見る熱帯感染症」を実施。出席者からのアンケート調査から講習会は有意義で、提供した科目はどれも、受講者の要望と合致したものであったことを確認出来た。
- (2) 第4回国際感染症セミナー『リケッチア症のトピックス』を開催した。臨床病態として異なる2例の発疹熱を含め、国内で認められる日本紅斑熱やツツガムシ症などリケッチア症についての検討を目的とし、活発な討論が行われた。リケッチア感染症の実験室診断体制の再確認、再構築が必要であり、リケッチア感染症の臨床的、疫学的特徴、地域特性、実験室診断に関し、より積極的に正しい情報の提供、啓発が必要であることが確認出来た。

研究分担者（立川夏夫）

- (1) 「感染症専門医療機関」での感染制御研究を実施した。
- (2) ラッサ熱は欧州におけるウイルス性出血熱では最も頻度の高い疾患であり、本邦においても実際に遭遇した疾患である為、ドイツ、イタリアおよび欧州連合のウイルス性出血熱診療体制を視察し、「リバビリンによるラッサ熱治療に関する研究」の雛形を作成した。

研究分担者（泉 信有・玉置俊治・野口博史）

- (1) ベトナム国立バクマイ病院と日本国内の特定感染症指定医療機関3施設（国立国際医療センター・成田赤十字病院・りんくう総合医療センター市立泉佐野病院）でe-medicineを用いたテレビ会議ネットワークを構築、ベトナムで発生した高病原性鳥インフルエンザにつき情報を共有し、国内発生時に備えるとともに、その治療法につき検討

研究分担者（工藤宏一郎、高崎仁）

- (1) 新宿区・保健所主導で始動している『新宿区インフルエンザ対策連絡会』に参加、一類感染症発生時の地域連携モデルの雛形の会となるべく講演等を通して、会のメンバー及び新宿区医師会の医師らへの認識の高揚を図った。
- (2) 東京都における新型インフルエンザ発生時の医療提供体制ガイドライン（東京都福祉保健局）の作成に携わった。
- (3) 厚生労働省・羽田空港と共同で開催された新型インフルエンザ対策訓練に、新宿区保健所職員・近隣医療機関代表を含む関係者を招き、地域連携モデルの検討を図った。
- (4) 東京都新型インフルエンザ等感染症地域医療体制整備事業の一つである医療機関向け教育用DVD『新型インフルエンザに備える～東京都の対応：2008年』の作成に携わった。また、『新型インフルエンザ対応マニュアル』を監修した。

IV. 21～22年度の課題

- (1) ドイツのシステムをモデルに、新宿区において患者発生時の病院、保健所、検査、患者搬送からなる連携チームを作る。
- (2) 輸入感染症講習会、国際感染症セミナーの継続を図る。
- (3) 一類感染症指定病院におけるコメディカルを含めた診療体制や薬剤、検査は整備状況による調査を実施する。
- (4) e-medicineを用いたテレビ会議システムを利用して、ベトナム及び国内特定感染症指定医療機関間の症例検討会を定期的開催し、成果については電子媒体を使用して国内の全一類感染症指

定医療機関で共有する。

- (5) このテレビ会議システムの成果を踏まえた上で、このシステムを一種感染症指定医療機関まで広げることを検討する。
- (6) 『新宿区インフルエンザ対策連絡会』を雛型とした『一类感染症の患者発生時における地域連携システム』を構築する。
- (7) 新型インフルエンザ対策を基盤として、感染性の高い患者発生を想定した地域型訓練を実施する。

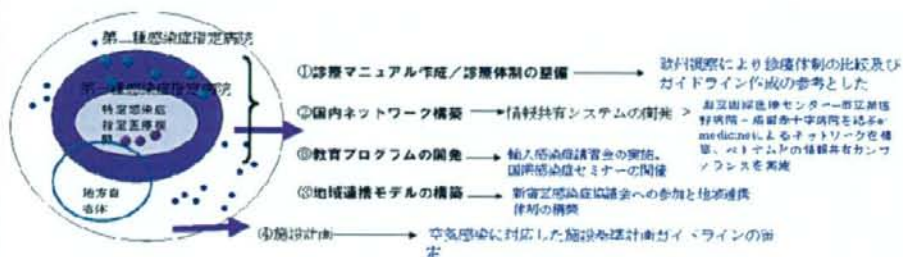
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 一类感染症診療のためのガイドラインを作成
- (2) 新型インフルエンザや一类感染症が発生した際の封じ込めに寄与
- (3) 第一種感染症指定医療機関への支援体制の整備
- (4) 新型インフルエンザやバイオテロなどの国内発生時に迅速に症例についての検討を行うと共に情報の共有を図ることにより行政に貢献
- (5) 一类感染症の国内発生時に備えた体制の確立

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) 加藤康幸. ウイルス性出血熱, アレルギー・免疫 15;1496-1503, 2008

VII. III(1年間の研究成果)の概要図等



○研究代表者の研究歴等

海外拠点を活用した共同研究と人材養成に関するパイロットスタディー（平成17年度－19年度）
（厚生労働省国際協力研究委託費）

高病原性鳥インフルエンザの疫学臨床研究（平成17年度－19年度）
（厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業）

バクマイ病院を中心とした新興呼吸器感染症の研究と研究研修（平成17年度－現在）
（文部科学省新興・再興感染症研究拠点形成プログラム）

成人喘息の寛解を目指した治療薬の減量・中止に関する研究（平成18年度－現在）
（厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）

海外拠点を活用した呼吸器疾患及び呼吸器感染症の臨床疫学研究（平成20年度－現在）
（厚生労働省国際協力研究委託費）

・過去に所属した研究機関の履歴

東京大学医学部物理療法内科

カナダ マニトバ大学免疫学教室

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

宮本 昭正

可部 順三郎

・主な研究課題

成人喘息の早期介入療法

慢性成人喘息の薬物療法からの離脱に関する臨床研究

高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)感染の病態解明及び早期受診・早期診断・早期治療を促す包括的治療戦略

高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)感染の新規治療方法の開発

・これまでの研究実績

1. Nguyen DH, Nguyen HH, Nguyen TV, Nguyen MH, Trinh ML, Nguyen QT, Van DT, Shimbo T, Takahashi Y, Kato Y, Kawana A, Akita S, Kudo K. Human Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza in Northern Vietnam, 2004-2005. *Emerg Infect Dis*. 2009 Jan
2. 工藤宏一郎. H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスヒト感染症の診断と治療－早期受診, 早期診断, 早期治療. *日医雑誌* 2009;137(10)
3. Nguyen TL, Nakajima N, Le PP, Sato Y, Hoang NT, Pham VH, Luong TS, Katano H, Kumasaka T, Oka T, Kawachi S, Matsushita T, Sata T, Kudo K, Suzuki K. H5N1-Infected Cells in Lung with Diffuse Alveolar Damage in Exudative Phase from a Fatal Case in Vietnam. *Jpn. J. Infect* 2008;61:157-160
4. 工藤宏一郎. 鳥インフルエンザのヒト感染に対する包括的治療方法の開発. *新興・再興感染症研究拠点形成プログラム Newsletter*. 2008;6:10-11
5. 工藤宏一郎. 喘息の早期介入療法. *日本胸部臨床* 2007;66:S191-S198.

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究課題番号：H20-新興一般-002研究代表者：廣田 良夫**I. 研究の意義**

- (1) インフルエンザワクチンの有効性はハイリスク集団で異なる、ということが理解されていない
- (2) 近年の百日咳増加を説明するための、ワクチン接種やその他の関連因子の影響が不明である
- (3) 交絡因子の影響が複雑であるため、肺炎球菌ワクチンの有効性を明確に示す報告が乏しい
- (4) インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの接種政策の妥当性に関する研究が少ない
- (5) 呼吸器感染症の予防について、根拠に基づいた説明に資するデータベースが整備されていない

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) ハイリスク集団別に、インフルエンザワクチンの有効性と免疫原性に関するコホート研究を実施
- (2) 百日咳ワクチンの有効性、およびその他の関連因子に関する症例対照研究を実施
- (3) 高齢者肺炎と肺炎球菌ワクチン・インフルエンザワクチンに関する症例対照研究を実施
- (4) 上記(1)～(3)により、「**I. 研究の意義**」の(1)～(3)を明らかにする
- (5) インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの接種政策の費用対効果を検討
- (6) 主要呼吸器感染症の予防について、臨床の場で根拠に基づいた説明を可能とする指針等を作成

III. 1年間の研究成果

・研究代表者

プロジェクト研究分科会を統括指導、各個研究を指導

・研究分担者

- (1) インフルエンザ分科会 (小笹、鷺尾、森、井手、原)
地域高齢者、重症心身障害児・者、腎透析患者などでワクチンの有効性と免疫原性を研究
米国ACIP勧告2008年版を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版
- (2) 百日咳分科会 (岡田、中野、吉田、大藤、原、伊藤)
多施設共同・症例対照研究のプロトコールを検討し、実施要綱、質問票、説明文書などを作成
倫理審査承認を得、パイロットスタディーに着手
- (3) 高齢者肺炎分科会 (鈴木、鷺尾、小島原、池松)
多施設共同・症例対照研究のプロトコールを検討し、実施要綱、質問票、説明文書などを作成
倫理審査承認を得、パイロットスタディーに着手
- (4) 費用対効果分科会 (星、廣田)
地方公共団体を対象に、自己負担額、公費助成額、接種率などを調査
- (5) 微生物検索・病原診断分科会 (加瀬、岡田、小島原)
多種類の呼吸器ウイルスを鑑別検出するための RT-PCR 法および PCR 法を検討
- (6) 指針等作成分科会 (入江、小島原、星、鷺尾)
研究実施、先行研究のレビューなどを通じ、指針等作成作業を実施

IV. 21～22年度の課題

- (1) インフルエンザ分科会：神経疾患、血液疾患の患者を調査対象に追加
- (2) 百日咳分科会：参加施設を追加して本格実施。中間解析を行いながら、22年度に総合解析
- (3) 高齢者肺炎分科会：参加施設を追加して本格実施。中間解析を行いながら、22年度に総合解析
- (4) 費用対効果分科会：基礎データを用いてパラメータを追加、経済評価モデルを更新して検討

V. 行政施策への貢献の可能性

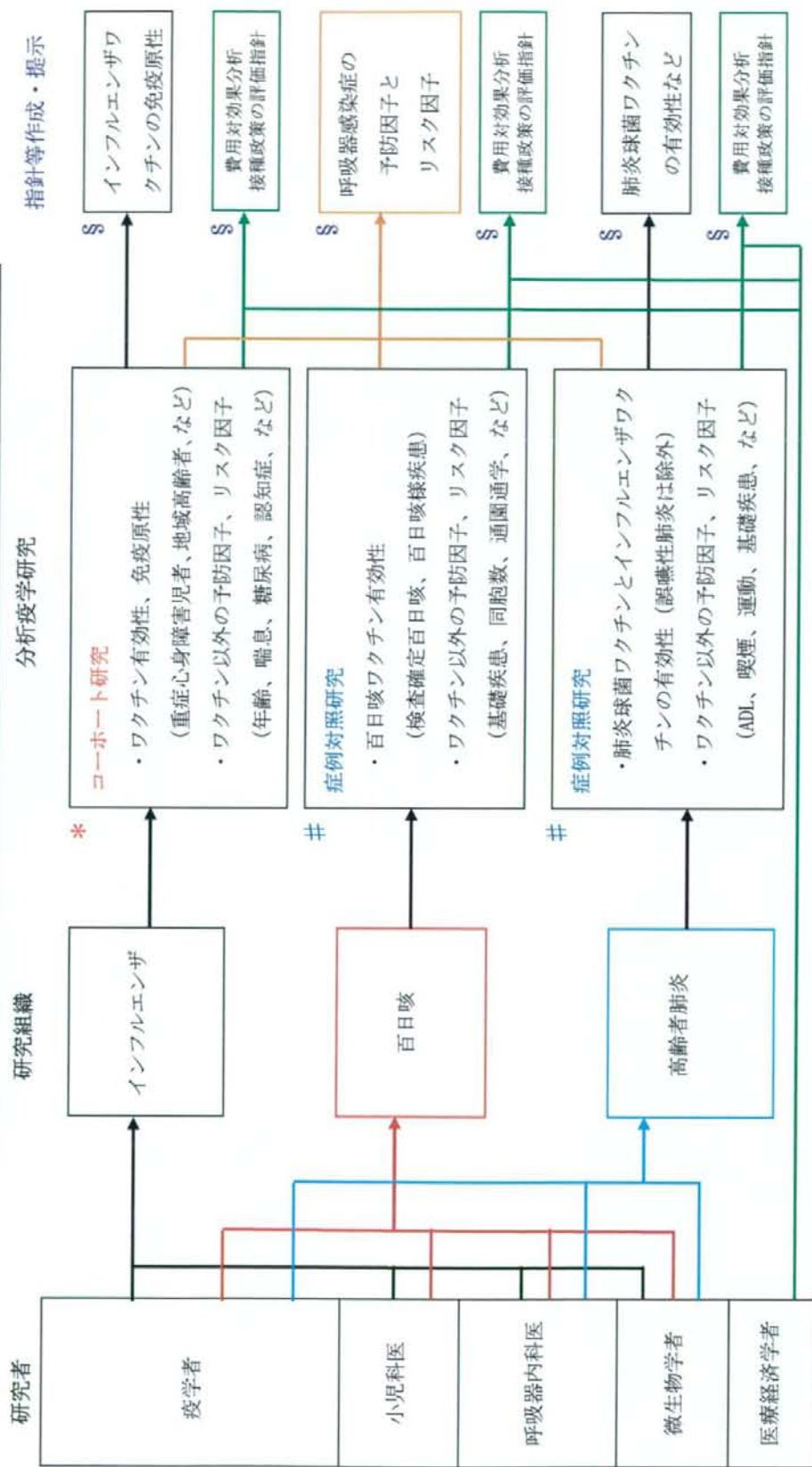
- (1) インフルエンザワクチンの有効性・免疫原性について、ハイリスク集団別のデータを提示する
- (2) 2例の症例対照研究は、小児用ワクチンと成人用ワクチンに関する有効性研究のモデルとなる
- (3) 解説・指針を4種作成：①インフルエンザワクチンの免疫原性、②肺炎球菌ワクチン接種の意義、有効性と免疫原性、③インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの接種政策の評価指針、④呼吸器感染症の予防因子とリスク因子

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

1. 廣田良夫・葛西健(監修)、小笹晃太郎・鷺尾昌一・福島若葉(編集)：米国疾病管理センター(CDC)予防接種諮問委員会(ACIP)勧告「インフルエンザの予防と対策」(MMWR 57(RR-7): 1-60, 2008.の翻訳)、(財)日本公衆衛生協会、東京、2008.
2. Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfuji S, and Maeda A: Essential tools for assessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies: A Japanese perspective. *Vaccine* 2008; 26(6455-6458).
3. Ozasa K: The effect of misclassification on evaluating the effectiveness of influenza vaccines. *Vaccine* 2008; 26(6462-6465).
4. Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, et al: Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study. *Epidemiology and Infection* (in press).
5. 鈴木幹三、田中世津子、山田純子：介護老人保健施設における感染対策. *INFECTION CONTROL* 17: 2008(601-606).
6. Mori M, Oura A, Ohnishi H, Washio M: Confounding in Evaluating the Effectiveness of Influenza Vaccine. 2008; 6(6459-6461).
7. 中野貴司：予防接種で子どもを守る－EPIから新しいワクチンまで、小児感染免疫. 2008; 20(219-226).
8. Ohfuji S, Fukushima W, Irie S, Fujieda M, Ito K, Ishibashi M, Takamizawa A, Ishikawa T, Takasaki Y, Shindo S, Yokoyama T, Yamashita Y, Shibao K, Koyanagi H, Maeda A, Hirota Y: Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine among children less than 4 years of age. In: Katz ed. "Options for the Control of Influenza VI" Atlanta: International Medical Press 2008(377-379).
9. 河合直樹、池松秀之、岩城紀男ほか、2006/2007年冬におけるインフルエンザの解析. *日本医事新報*. 2008; 4381(72-77).
10. 春口好介、鷺尾昌一、豊島泰子、今村桃子、井手三郎：高齢者入所施設における介護職員の業務に関する現状と課題. *臨床と研究*. 2008; 52 (1611-1615).
11. Washio M, Oura A, Mori M: Ecological studies on influenza infection and the effect of vaccination: Their advantages and limitations. *Vaccine*. 2008; 26(6470-6472).
12. Sugimura T, Ito Y, Tananari Y, Ozaki Y, Maeno Y, Yamada T, Kudo Y: Improved antibody responses in infants less than 1 year old using intradermal influenza vaccination. *Vaccine*. 2008; 26(2700-2705).
13. Hara M, Sakamoto T, Tanaka K: Influenza vaccine effectiveness among elderly persons living in the community during the 2003-2004 season. *Vaccine* 2008; 26(6477-3480).
14. Sunagawa T: Global Alert and Response Against Emerging and Reemerging Infectious Diseases - an Overview-. *Global Environmental Research* 2008; 12(63-67).
15. Kase T, Morikawa S, Baba K: Does Influenza Viral Population Change in a Patient Infected with Influenza? Options for the control of influenza VI - Proceedings Book, Ed. Katz JM, International Medical Press, London, 2008(623-624)
16. 星淑玲、近藤正英、大久保一郎：単純無作為抽出法を用いた高齢者インフルエンザ予防接種の費用・接種率の調査及び其の研究デザインの有用性. *日本公衆衛生雑誌*. 2008; 55 (19-29).

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

* コーホート研究 (インフルエンザ) は2008/09 シーズンに実施中
 # 症例対照研究 (百日咳・高齢者肺炎) はプロトコル作成、およびパイロットスタディ実施
 § 指針等作成 については、研究実施・データ蓄積、および先行研究のレビュー実施



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 昭和 48 (1973) 年 4 月 ・久留米大学 助手 (医学部公衆衛生学教室)
 51 (1976) 年 3 月 ・ネパール王国保健省へ長期出張 (1978 年 2 月まで)
 53 (1978) 年 3 月 ・筑波大学 講師 (社会医学系)
 56 (1981) 年 7 月 ・厚生省 公衆衛生局難病対策課、結核難病課、環境衛生局水道環境部計画課、生活衛生局企画課、各課長補佐
 62 (1987) 年 1 月 ・九州大学 助教授 (医学部公衆衛生学講座)
 平成 11 (1999) 年 7 月 ・大阪市立大学 教授 (医学部公衆衛生学講座)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

山口誠也 (筑波大学名誉教授)、広畑富雄 (九州大学名誉教授)、加地正郎 (久留米大学名誉教授)

・主な研究課題

呼吸器感染症、特にインフルエンザの疫学
 ウイルス肝炎及び肝がんの疫学、骨関節疾患の疫学

・これまでの研究実績

- * Hirota Y and Kaji M.: History of influenza vaccination programs in Japan. *Vaccine* 26: 6451-6454, 2008.
- * Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfuji S, and Maeda A.: Essential tools for accessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies: Japanese perspective. *Vaccine* 26: 6455-6458, 2008.
- * Hirota Y.: Ecological fallacy and scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study. *Vaccine* 26:6473-6476, 2008.
- * Hirota Y, Ohfuji S. Absenteeism as measure of disease burden. In: A practical guide for designing and conducting influenza disease burden studies. World Health Organization, 2008. Pp.8-12.
- * 入江伸、藤枝恵、伊藤一弥、石橋元規、高見沢明久、石川豊数、高崎好生、進藤静生、横山隆、山下祐二、芝尾京子、小柳英樹、前田章子、廣田良夫：4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答。感染症誌。81(3):284-290, 2007.
- * Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, and Hirota Y: Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine*, 24(7): 957-963, 2006.
- * Hara M, Tanaka K, Hirota Y: Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine* 23: 1457-1463, 2005.
- * Maeda A, Kohdera U, Fujieda M, Kase T, and Hirota Y: Evaluation of inactivated influenza vaccine in children aged 6-36 months. *International Congress Series (ICS) 1263: 666-669, 2004. ed. Kawaoka K, Elsevier.*
- * 廣田良夫：疫学指標とインフルエンザワクチンの有効性。小児科臨床。55(12): 2231-2238, 2002.
- * 廣田良夫：インフルエンザワクチンの副反応。インフルエンザ。2(4): 57-62, 2001.
- * Ambrosh F, Fedson DS, Hirota Y, et al.: Influenza vaccination in 29 countries: an update to 1997. *Pharmacoeconomics* 16(suppl. 1):47-54, 1999.
- * Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwara J, Kataoka K, Goto S, Oka T: Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 15(9): 962-967, 1997.
- * Hirota Y, Fedson DS, Kaji M: Japan lagging in influenza jabs. *Nature* 380(6569): 18, 1996.
- * Hirota Y, Kaji M: Scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan. *Lancet* 344(8919): 408-409, 1994.

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：わが国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究課題番号：H20-新興一般-009研究代表者：高崎 智彦**I. 研究の意義**

- (1) 日本脳炎ウイルスのブタにおける蔓延状況と日本脳炎患者発生との関連性が明らかでない。
- (2) 日本脳炎ウイルス弱毒化メカニズムが明らかでない。
- (3) 抗体保有状況と患者発生状況の関連性が明らかでない。
- (4) 2005年の日本脳炎ワクチン積極的勧奨の差し控えによる予防接種状況の変遷と抗体保有状況の把握が今後の予防接種政策の決定に必要である。
- (5) 野生動物や愛玩動物における日本脳炎ウイルスの感染状況が明らかではない。また、日本脳炎ウイルスの冬期の生態は依然解明されていない。
- (6) ブタや野外蚊の間で活動している日本脳炎ウイルスの病原性、抗原性は現行ワクチン株で防御可能であることの確認が必要である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) ブタの日本脳炎抗体保有状況と患者発生地域について統計学的解析により関連性を検討する。
- (2) ウイルス変異メカニズムの解析から効果的なワクチン株の開発を行う。
- (3) 感染症流行予測調査事業から得られる予防接種状況、抗体保有状況と、感染症発生動向調査から得られる患者発生状況を連携させ、国内の日本脳炎ウイルスの状況と脳炎発生につき検討する。
- (4) 日本脳炎ワクチンを接種されていない小児において、抗体保有率を調査することにより不顕性感染率が判明する。また、病因非特定の脳炎や無菌性髄膜炎の髄液を収集し、日本脳炎ウイルスに対するRT-PCRで感染の有無を調査し、日本脳炎ウイルス感染の実態を明らかにする。
- (5) 日本と東南アジアでの日本脳炎ウイルスの移動や動物における感染状況を明らかにする。
- (6) 長崎、熊本、広島、高知、三重、静岡および北陸地域におけるブタあるいは野外蚊において保有される日本脳炎ウイルス(JEV)の病原性、複製機能についての特性を明らかにする。その結果、地域環境との関連性について有効情報となり、また現行ワクチン株との抗原性の相違を解析することにより感染予防対策に有用である。

Ⅲ. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者（高崎智彦）

- (1) 日本脳炎抗体（IgG 抗体、IgM 抗体）検出エライザキットを確立し、実用化した。
- (2) 兵庫県西宮市で10月から12月に捕獲されたイノシシ39頭につき日本脳炎ウイルス感染の有無を検査したところ、12月中旬に有害鳥獣として捕獲されたイノシシの血液から日本脳炎ウイルスを本邦で初めて分離した。
- (3) 広島、高知、三重、静岡、千葉のブタからの日本脳炎ウイルスの分離および解析を実施している。

・研究分担者（倉根一郎）

- (1) 日本脳炎ウイルス遺伝子1型、3型鑑別のための高感度遺伝子検出法を開発・実用化した。

・研究分担者（多屋馨子、研究協力者：新井智、佐藤弘）

- (1) 1999年4月の感染症法改正以降、2008年11月までの日本脳炎患者は全国で58例の発生がみられ、そのうち中国・四国・九州地方での発生は約8割（45例）を占めている。1999～2008年のこれらの地域（調査のあった地域のみ）におけるブタは毎年日本脳炎ウイルスの感染が確認されており、年によって差はあるものの、ほとんどの地域で調査したブタの抗体保有率は50%を超えている。年や地域による比較、あるいはその他の要因との関連性など、さらに詳細な解析が必要である。
- (2) 家畜で用いられている弱毒生ワクチン株に共通のアミノ酸変異を明らかにした。同様の株を用いた他の研究グループの結果と我々の結果にいくつか相違点が認められているため、更なる解析が必要であることも明らかになった。
- (3) 感染症流行予測調査事業で実施している日本脳炎ウイルス抗体保有状況調査の結果を用いて、5年ごとに抗体保有状況を調査したところ、近年の抗体保有状況は過去30年間でも極めて低い状況であり、2005年の日本脳炎ワクチン積極的勧奨の差し控えによる予防接種未接種者の蓄積がその一番の要因と考えられるが、一方で自然感染の減少を示していることが推察された。

・研究分担者（寺田喜平）

豚飼育数の多い岡山県県北地区にある病院と都市部にある倉敷地区の病院において残血清を収集する。2群における不顕性感染率を比較し日本脳炎に感染するリスクについて調査する。

・研究分担者（脇口 宏）

高知県内の豚飼育数の多い地区にある病院と都市部にある地区の病院において血清を収集する。2群における不顕性感染率を比較し日本脳炎に感染するリスクについて調査する。

・研究分担者名(森田公一)

- (1) 日本と東南アジアで日本脳炎ウイルスをブタや蚊から分離して、分子疫学解析を実施し日本脳炎ウイルスが東南アジアから頻繁に飛来する一方で日本国内でも越冬している可能性を示した。

・研究分担者名 (竹上 勉)

- (1) 夏季(9月1日)に野外蚊990匹を採取し、40匹を1プール(サンプル)として破砕抽出を行った。5サンプルでPCR陽性となったが、これまでのところウイルス分離には至っていない(2008年12月末)。
- (2) これまでの JEV 分離株を用いて感染細胞における宿主遺伝子の発現を DNA マイクロアレイによって網羅的に解析し、IFN 経路遺伝子発現に細胞間の特性がみられることを明らかにした。

・研究分担者(原田誠也)

- (1) 低年齢層を中心とした101検体について、50%ブランク減少法による JEV 中和抗体の測定を行った。また、検査に際し、多検体の検査が容易になえるよう、検体希釈法を工夫(48ウェルプレートと12チャンネルマイクロピペットを使用)した改良法を考案した。
- (2) 熊本県における JEV 自然感染率を把握するため、2004年度～2008年度間に年代別に採取したヒト血清1226検体に関して NS1 抗体を測定し、自然感染率を検討した。
- (3) 厚労省の感染症流行予測調査事業における JEV 感染源調査に用いた肥育ブタ血清180検体からウイルス分離を行った結果、1検体のみから JEV が分離された。
- (4) JEV 遺伝子の検出を実施するため無菌性髄膜炎で過去に搬入された髄液の整理を実施した。

・研究分担者(田部井由紀子)

- (1) 東京都における JEV 自然感染率を把握するため、2004年度～2008年度間に年代別に採取したヒト血清に関して NS1 抗体を測定し、自然感染率を検討した。

・研究分担者(玉那覇康二)

- (1) 石垣島と西表島から採集されたイノシシ血液を用いた日本脳炎ウイルス遺伝子および抗体検査を実施した。
- (2) 2005～2007年に宮古島、石垣島、久米島、2006～2007年に与那国島から集めていたブタ血清を用いた日本脳炎ウイルス調査の結果、いずれの島においても日本脳炎ウイルス抗体陽性率が沖縄本島に比べて極めて低いことが示された。
- (3) 近年、日本国内の日本脳炎ウイルスの遺伝子型は3型から1型となっているが、(2)の調査において、石垣島のブタから3型の日本脳炎ウイルス遺伝子を検出した。そして、ブタにおける抗体陽性率の低さなどから、石垣島における日本脳炎ウイルスの維持に、ブタ以外の家畜やイノシシな

どの野生動物が関与している可能性が考えられた。一方、2008年に沖縄本島から集められたブタ血清から5株の日本脳炎ウイルスを分離できたが、いずれも遺伝子型は1型だった。

・研究分担者(前田 健)

- (1)北海道、兵庫県、大阪府、和歌山県で捕獲されたアライグマ計204頭のJEVに対する中和抗体保有率を調査した結果、109頭(53.4%)に陽性が認められた。地域別で比較すると、北海道0%(20頭中0頭)、兵庫県40.7%(54頭中22頭)、大阪府64.5%(62頭中40頭)、和歌山県69.1%(68頭中47頭)に陽性例が認められ、緯度が高くなるほど陽性率が低いことが示された。また、兵庫県の神戸市で捕獲されたアライグマは14頭中10頭(71.4%)が陽性であり、都市部でも日本脳炎が蔓延していることが示された。
- (2)和歌山県で捕獲されたイノシシとタヌキのJEV抗体保有状況を調査した結果、イノシシは83.3%(36頭中30頭)、タヌキは63.2%(19頭中12頭)が陽性であった。同時期に捕獲されたアライグマとイノシシの陽性率を比較しても、イノシシの陽性率(86.7%)はアライグマのもの(59.5%)よりも有意に高く、イノシシがこの地域でJEVの感染環により重要な役割を担っている可能性が示唆された。
- (3)現在、日本全国のイヌの血清(約640検体)を回収し、イヌにおける抗体保有状況を都道府県別に比較している。現在までに151検体の検査が終了しているが、JEV抗体陽性の個体は21.2%(32頭)が陽性であり、室外飼育犬は33.3%、室内飼育犬は5.9%がJEV抗体陽性であった。地域別にみると、北海道や東北地方で陽性例(3.7%)がほとんど認められておらず、九州や四国地方で高い陽性例(41.3%)が認められている。室内飼育犬で陽性例が存在することを考えると、現在も九州・四国地方の人々は日本脳炎に感染する機会が高いことが示され、イヌのsentinelとしての有用性が示されている。

IV. 21～22年度の課題

- (1)各研究分担者、協力者の都県で患者発生があれば検体を確保し、ウイルス分離をはじめ、各種の検査を行う予定。
- (2)熊本県、東京都における JEV 自然感染率調査（NS1 抗体及び中和抗体測定）およびその他の地域の検体収集の調整。
- (3)ブタ血清及び髄膜炎患者の髄液から JEV の検出（PCR 法及び培養法）を試みる。
- (4) 日本脳炎ウイルスをさらに詳細な分子疫学解析を実施するとともに、各地域における野生動物（主として猪）の感染状況を明かにする。
- (5)20 年度の猟期（11 月 15 日～2 月 15 日）およびに集められたイノシシ検体を用いた日本脳炎ウイルス感染を調査する。
- (6)夏季のイノシシ検体を採集するために、有害鳥獣駆除により捕獲されたイノシシからの検体採集（兵庫県、沖縄県）の調整と実施。
- (7)兵庫県西宮市のイノシシから分離した日本脳炎ウイルス（JaNB030 株）の抗原性、病原性を解析する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1)地方衛生研究所や病院の検査室で実施可能なプロトコルの作製し、ウイルス性急性脳炎のサーベイランスに寄与する。
- (2) 現在の日本脳炎発生状況を詳細に理解することができ、今後のワクチンを含めた感染症対策立案に貢献する。
- (3)日本脳炎の予防接種の重要性について啓発するための資料となり、予防接種率の向上につながると考えられる。
- (4) ブタや野外蚊の間で活動している日本脳炎ウイルスの病原性、抗原性を解析することで、現行ワクチン株で感染防御可能であることの確認できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載してください。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

- (1) Nabeshima T, Morita K. Evidence of frequent introductions of Japanese encephalitis virus from Southeast Asia and Continental East Asia to Japan, Journal of General Virology, (in print), 2009
- (2) Teiichi Matsunaga, Mizue Shoda, Eiji Konishi: Japanese encephalitis remains common in Japan. Pediatric Infectious Disease Journal 27, 769-770, 2008.
- (3) Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Okabe N, Kurane I; Vaccine Preventable Diseases Surveillance Program of Japan. : Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. Jpn J Infect Dis. 2008 Sep;61(5):333-8.

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

