

法、検査方法、検体搬送方法等について検討された。この検討会の中には厚労省結核感染症課 新型インフルエンザ対策推進室(山口喜志子)、感染研ウイルス第三部(小田切孝人)、感染研感染症情報センター(谷口清州)、北海道旭川保健所(荒田吉彦)、北海道江別保健所(山口亮)、国立病院機構東京病院外来診療部(永井英明)に加えて外部委員として地衛研前感染症対策部会員(田中智之、今井光信)が参画した。しかし、2008年には感染症法の改正で、2類に鳥インフル(H5N1)を未知のヒトインフルエンザに想定し、新型インフルエンザ及び再興型インフルエンザを規定した。

3) ブタ由来新型インフルエンザ A/H1N1sw1 パンデミック発生時の対応

2009年4月にメキシコにおけるブタ由来新型インフルエンザの情報を入手して以来、新組織となった感染研インフルエンザ研究センターとの速やかな連携のもとに迅速な診断検査体制の構築を図った。その時系列を以下に示す(表1)。

- ① 2009年4月22日 米国の友人からメキシコにおけるブタ由来新インフルエンザ感染事例の情報入手(堺市 田中)。
- ② 4月23日 USA が疾病対策センター(CDC)における7人の感染事例の発表。
- ③ 4月26日 USA の同感染事例に対する緊急事態宣言を発表。
- ④ 4月27日 感染研インフルエンザウイルス研究センター 小田切室長に連絡し、地衛研におけるウイルス診断検査体制構築の旨と具体的な検査体制について協力依頼をメールにて発信。

⑤ 4月30日 同インフルエンザ研究センターからウイルス検査に必要な primer, probe, posit.cnt., RNase inhibitor 等の各種試薬の発送が開始。連休前であり各地方衛生研究所が試薬等の確実な受取り行えるため運送会社名、Tracking #等の情報を各地衛研に発信した。

⑥ 5月2日 試薬等の受け取りがほぼ完了し、各地衛研では5月7日までに試薬調整やリアルタイム RT-PCR 検査機器の稼働状態等の確認作業をおこない診断検査体制構築が完了した。これらの一連の迅速な対応は感染研インフルエンザウイルス研究センターの精力的な協力のもとに構築されたものであり、また各地方衛生研究所においても5月のGWにも関わらず迅速に呼応した。これら全ての情報は、地方衛生研究所感染症対策部会がインフルエンザウイルス研究センター間で全てメール対応で行い、全国各地衛研とのメール対応には、地方衛生研究所全国協議会メーリングリストを活用して一斉発信した。

特に情報発信の中で「迅速簡易検査陰性=新型インフルエンザ陰性」でないことを付け加え、陰性検体での確認検査を重ねて要請した。

その間4月24日にはメキシコ政府からの公表があり、27日にはWHOが警戒水準「4」に、さらに29日には米国で初の死者の発表があり、WHO警戒水準を「5」に引き上げた。

5月8日に米国在住の日本人男児の感染確認がなされたが、本邦での感染事例は、5月9日カナダから帰国した大阪府の高

校生ら4人が感染、さらに5月16日には海外渡航歴がない神戸市の高校生8人の感染が確認され、初の国内感染例となった。5月17日には大阪府と兵庫県で高校生や小学女児ら84人の感染拡大が確認され、その後ブタ由来新型インフルエンザ国内感染は全国的に拡大しパンデミックとなった。

このような流行形態のなかでも、新型インフルエンザの確定診断は、多くの地衛研ではリアルタイムRT-PCR法を駆使したが、コンベンショナルRT-PCRで検査対応している地衛研もあり、昼夜を徹した診断検査対応を行った。

4) ブタ由来新型インフルエンザ発生以降の対応と生じた混乱

ブタ由来新型インフルエンザガイドラインは強毒型鳥インフルエンザH5N1の想定のもとに作製されたもので、強毒型に匹敵しないブタ由来インフルエンザウイルスには過度な対応を強えられる要素も存在した。

検体の取り扱い基準はH5N1ではBSL3を求められていたが、H1N1では、強毒型に匹敵しないこと、多数の臨床検体を厳重な防護服装着のもとに操作することによる診断検査の迅速性の低下等、著しい不便性が多角的に検討・審議された。総合的な判断結果からBSL-2対応が可能と考えられ、その要旨を地方衛生研究所感染症対策部会として厚生労働省に緊急提言した(平成21年6月5日、資料1)。緊急の審議であったがBSL2対応として検体取り扱い許可の通達が行なわれた。[健感発第0618001号(6月18日)。厚生労働大臣が定める三種病原体等及び四種病原体等の

一部を改正する件の公布等について。

厚生労働省告示第330号
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou17/03.html>]

現場を十分把握した方々のご理解とご協力による賜と考えられた。この検討会メンバーには、感染研(宮村所長、渡邊副所長、中島国際協力室長、藤井企画主幹、岡部情報センター長、山下主任研究員、佐多バイオリスク委員長、倉根レファレンス委員長)、インフルエンザ研究センター(小田切室長、多田室長)、地衛研前感染症対策部会(田中堺市衛生研究所長、倉田富山県衛生研究所長)が参画した。

一方、検査検体の取り扱いに関しては、従来のH5N1を想定した取り扱いに基づいて採取2検体のうち、陽性結果が認められれば残りの一本を感染研に確認検査を行うために送付することが了解されていた。しかし、「厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部事務局長」名のもとの事務連絡(5月4日)では、1. 2検体採取すること、2. 地方衛生研究所に1検体を送付すると同時に、国立感染症研究所へ1検体を送付すること、と通達が行なわれた。多くの地衛研から、全国地衛研の検査技術の過小評価、信頼性が低いことを公表された通達である等の受け止めが行なわれ、抗議、意見などのメールが感染症対策部会にあった。ウイルス検査の現場に多大の混乱、困惑が生じたことは事実である。特に感染研への検体搬送には、パトカーを乗継するなど多大な費用と労力が消費された。しかし、間もなく、最終的な確定は、地方衛生研究所の検査確定をもって行う、との通達が出された[健感発第

0522001号(5月22日)]。

5) サーベイランス体制への移行

6月25日、7月24日に続いて8月25日に新型インフルエンザ(A/H1N1)に係わる今後のサーベイランス体制について、厚生労働省新型インフルエンザ対策推進事務局から事務連絡がなされた。目的に沿った「地域における感染拡大の早期探知のためのサーベイランス」および「重症化及びウイルスの性状変化の監視のためのサーベイランス」が開始された。インフルエンザ遺伝子検査においては、当初の混乱は少し軽減された。しかし、多くの地衛研ではその後も従前に匹敵する診断検査に労力が費やされた。

6) 新型インフルエンザパンデミックを契機とした全国地衛研の機器整備

各自治体ではH5N1を想定した新型インフルエンザ対策が様々な形で対応されていた。多くの地衛研では機器の整備や検査試薬の備蓄等の検査体制が十分整備されていない状況であった。しかし、突然のブタ由来新型インフルエンザのパンデミックとなり、多くの自治体が緊急予算化や緊急機器整備等に鋭意努力された。そこで、今回のパンデミックを契機に全国地衛研の機器等の整備状況を、A/H1N1pdm 発生前(4/1-5/9)と発生效后(5/10-11/30)に分けてアンケート調査を行った。

B. 研究結果

1) アンケート調査結果 (表2)

全国77全ての地衛研から回答があった。

(1) 機器整備状況では、発生前に比べ、発生效后はRT-PCR、リアルタイムRT-PCR、シ

ークエンサーのいずれの機器についても整備された。それぞれの整備率をみると、109%、174%、122%である。自治体の迅速な対応がなされ、健康危機発生に対する理解が認識された。

(2) 各地衛研の業務を勘案しながら。人員の補充や応援体制を計画し実行していた。多くは、検体の受付、前処理、RNA抽出、機器稼働、報告担当等の作業分担といえる。21地衛研では新型インフルエンザウイルス検査チームを再編して対応していた(表別添)。

このような状況で、インフルエンザウイルス検査数は発生前では2,342件であるのに対し、発生效后では49,482件、21倍強の検査検体数となった。

(3) 自治体から検査対応に関わる諸費用の予算的増額は62地衛研(84%)にみられた。補助額を1,000万円未満と1,000以上に分けると、前者は67.2%、後者は32.8%であった。来年度も継続して予算化が可能である地衛研は36%にみられた。

(4) 検査に加えて疫学的解析の実施状況の有無をみると、実施、不実施半々であつた。実施した地衛研では感染症発生動向調査の一環として行っているところが多い傾向であるが(63%)、保健所との住み分けを行っている地衛研もあつた(7%)。さらに踏み込んで、インフルエンザウイルス抗原解析や薬剤感受性変異の解析を行っている地衛研もあつた(19%)。

一方、実施の出来ない地衛研では、感染症情報センターが設置されていない、疫学情報部門が別所管であるなどの理由も見られたが、マンパワー不足のため疫学調査にまで手が回らない地衛研も約3

割にみられた(別紙 1, 2, 3)。

(5) 地衛研の検査マニュアル作成の有無では、約 60%の地衛研が作成・保有していることが判明した。しかし、その検査マニュアルを実際に活用するに際しての問題点として、高病原性トリインフルエンザウイルス H5N1 に対応したマニュアルであつて、今回の弱毒型 H1N1 対応には機能していない、という意見があつた。その他、検体の受け入れや搬送、試薬類の保管に関する事項等の欠如、新型・季節性インフルエンザウイルスが同時に検出できるマニュアル作成等についての意見、要望がみられた(別紙 4)。このことは各自で作成された検査マニュアルが国立感染症研究所が作成した病原体検出マニュアルを参考にして作成されたものと思われる。一方、検査マニュアルの整備されていない地衛研の多くは、国立感染症研究所のマニュアルに基づいて検査を実施していると答えた(別紙 5)。

[2] 堺市衛生研究所における初期対応と課題

A. 研究目的

1) これまでのインフルエンザウイルス対応状況

当市では、2007 より堺市医師会インフルエンザ定点 29 医療機関で「インフルエンザ毎日報告」システムを構築している。業務内容は毎日インフルエンザ患者発生状況を衛生研究所に Fax にて報告し、当研究所ではその情報を集計・解析し翌日、医師会に還元、医師会は週 2 回、堺市内全医療機関に還元するシステムである。報告期間はインフルエンザ流行シーズン

である 10 月中旬から 3 月末と定めていた。今年度は、解除の時期が遅れたため、新型インフルエンザ対策の一環として、このシステムの継続を決定し医師会の協力のもとに全数把握に努めた。

B. 研究結果

1) 初期対応と感染拡大経過

5 月 2 日に感染研インフルエンザウイルス研究センターからの試薬、プローブ、プライマー等を受け取ってから、直ちに検査体制の構築を行い、5 月 7 日から臨戦体制を立ち上げた。保健所から搬入された検体の遺伝子検査を開始したが、5 月 22 日にはじめての陽性検査が検出された。しかし、この症例は大阪府の集団感染事例、K 高校の通学生徒と濃厚接触のあった小学生で、明瞭な感染源が判明しており、当市の新型インフルエンザ対策本部の的確な感染拡大防止対策により市内におけるこの後の感染は見られなかった。感染者は 7 月までこの一例のみであったが、その後市中感染の状態となった(図 1)。

(1) 検査体制

ウイルス検査担当職員のみならず全職員に検査協力、役割分担を徹底した。具体的には、検査開始当初はウイルス検査担当を除く全員で検体受付を行った。前処理・RNA 抽出担当はウイルス検査担当 3 名、リアルタイム RT-PCR 操作はウイルス担当 2 名が行った。多検体対応発生時には、検体受付は同じであったが、前処理・RNA 抽出はウイルス検査担当 2 名、環境検査、食品検査、細菌検査担当から各 1 名、リアルタイム RT-PCR 操作はウイルス検査担当 3 名、食品および細菌検査担当から

PCR 経験者各 1 名が研修後に配備され、合計 4 名の対応体制を組んだ。しかし、検査検体数は、混乱を生じる程多数ではなく、実際的な対応はウイルス検査担当 5 名で、リアルタイム RT-PCR 操作可能なキーパーソン 2 名、残り 3 名の前処理で対応した。使用機器は ABI 7900HT と 5 月 26 日に補正予算から新たに購入された ABI 7500 Fast の二台で対応した。初期の検査結果報告にはダブルチェック体制をとり、さらに所長が所内不在の際は携帯電話を利用してリアルタイム結果の画像を送信し、陽性判定の最終確認を行った。この即日報告体制は 5 月 19 日まで続いた。

検査サイクルは、5 月 20 日～7 月 10 日は 2 体制受付・報告体制で臨んだ。即ち 14 時まで受付分は即日報告、14 時から原則 17:30 受付検体は機器のオーバーナイトランで翌日 9:00 報告とした。土曜、日曜も同様であった。7 月 11 日からは原則として、緊急検査、月・金報告を除き翌日報告とした。検査検体は、7 月 25 日に全数把握からウイルスサーベイランスシステムの強化に変更されたが、当市医師会から「新型インフルエンザ対策における発熱外来医療機関への協力」が市内全医療機関に緊急通達され、この通知に基づいた診断検査が継続されていたため、厚生労働省通達に従ったウイルスサーベイランスシステムへの移行は 10 月 10 日からであった。

新型インフルエンザ遺伝子検査を開始した 5 月から昨年 12 月までの成績を示す(図 1a)。A/H1N1pdm 陽性検数の推移をみると、発生当初は 10～19 歳の年齢層の検

出率が高かったが、12 月には激減し 9 歳以下が高い陽性率を示した(図 1b)。

(2) RT-PCR 検出時のプローブ領域変異株の出現と検査対応

7 月 11 日および 7 月 15 日に、15 歳男性、17 歳女性の兄弟から採取・搬入された検体をリアルタイム RT-PCR 法にて遺伝子検出を行った。他の陽性検体に比べ、立ち上がりはそれ程遅くないが増幅は高くない結果が得られた。その検体を詳細に検討した所、probe 領域の遺伝子に変異がみられた。即ち感染研インフルエンザウイルス研究センターから配布された swH1 probe 領域塩基配列は、207-211 塩基配列が GGGTA であるのに対し、2 検体の配列は GAGAA で 208 番目と 210 番目の 2 カ所で一塩基置換が認められた(図 2)。これによる遺伝子増幅障害と考えられ、感染研に連絡し、probe の改良がなされた。同様の報告が愛知県衛生研究所からもあったと聞く。

(3) 健康危機発生時における近畿 2 府 7 県地方衛生研究所の協力に関する協定に基づく協力体制

地方衛生研究所全国協議会近畿支部では健康危機発生時における検査協力に基づく地域協定が近畿二府四県に徳島県、福井県、三重県を加えた自治体間で締結されている。今回の新型インフルエンザ対応においても、当市でこの地域協定にもとづいた検査協力が行なわれた。

(a) 東大阪市環境衛生検査センターとの協力

当衛生研究所において来所したセンター職員に新型インフルエンザウイルス遺伝子検出リアルタイム RT-PCR

の操作・検出技術の指導・研修を行った。

(b) 奈良県環境保健研究センターとの
検査情報交換

奈良県には 1,000 名を超える発熱患者が報じられていた。しかし、検査検体は全て陰性であった。そこで 5 月 20 日に奈良県環境保健研究センターの依頼で抽出された 10 検体 RNA を当所のリアルタイム PCR 機器にて検査を行ったが、すべて陰性であった。5 月 27 日に再度、5 件の同一臨床検体を双方で RNA 抽出、リアルタイム PCR にて測定というダブルチェックで遺伝子検査を行ったがいずれも陰性であった。奈良県環境保健研究センターの RNA 抽出方法、検査機器使用共に問題点は見受けられなかった。6 月 15 日に同研究センターで最初の陽性例検出の連絡を受け、その後も陽性検体続出の報告を受けた。健康危機発生時における検査協力の最初であった。協定書には検査費用についても明記されているが、今回は、最初は RNA 抽出検体であること、また、感染研新型コロナウイルス研究センターから送付された試薬の使用であること、二度目は検体数が少数であったことより地域協定の検査手数料は言及されなかった。

2) 新型インフルエンザサーベイランス
検査の充実

(1) 季節性インフルエンザ出現監視中における B 型インフルエンザ (山形系統) の検出

新型インフルエンザパンデミック中に季節性インフルエンザウイルス B 型遺伝

子を 2 症例から検出した。

症例 1: 4 歳男児 川崎病既往がある。家庭内感染はない。A 型インフルエンザ共通プライマーでは検出しなかったが、swH1 検出プライマーでは Ct (cycle threshold) 値 41.12 と遅い立ち上がりで検出された。しかし、コンベンショナル RT-PCR 法にて得られた遺伝子産物の塩基配列を解析したところ、A/Narita/1/2009 (H1N1) pdm の HA 遺伝子領域約 350bp に 99.1%の相同性が認められ、新型インフルエンザウイルス陽性と判定された。ウイルス分離は出来なかった。一方、B 型インフルエンザウイルスは MDCK 細胞で分離され、血清学的には山形系統株と判定された。

症例 2: 11 歳男児、家庭内感染はない。この症例では新型インフルエンザウイルスは分離されたが、B 型は分離不可能であった。また、リアルタイム RT-PCR による B 型インフルエンザウイルス遺伝子検出では立ち上がりは遅く (Ct 値 39.91)、新型 (Ct 値 25.50, A 型共通 24.22) に比べての違いが明瞭であった。最終的には Ct 値が 35 を超えており、リアルタイム RT-PCR 法の遺伝子検出の非特異的反応と解釈された。ウイルス分離もできなかった点を加味して B 型インフルエンザ陰性と判定された。この症例の提示・解析方法により、リアルタイム法における Ct (cycle threshold) 値の評価について情報提供した。

(2) 新型インフルエンザによる死亡事例の解析

新型インフルエンザパンデミック中に 2 例の死亡事例の報告があった。

症例 1: 49 歳女性、高血圧。9 月 29 日、鼻汁、咽頭痛、咳、倦怠感が出現し夜に 37℃ 台の発熱出現。翌朝 38℃ 台となり右腰痛出現。近医でのインフルエンザ迅速検査 A 型、B 型いずれも陰性。10 月 2 日全身に痛みが広がり市内病院に緊急入院する。全身倦怠感と共に肝脾腫が認められ腰から下部に筋肉痛あり、特に大腿筋周辺に痛みが強かった。10 月 3 日の迅速インフルエンザ検査陰性。皮疹出現し、無尿、意識レベルの低下。10 月 4 日のインフルエンザ迅速検査陰性。

その後治療に反応することなく多臓器不全にて死亡。10 月 2 日の血液培養から A 群溶連菌が検出、10 月 3 日の鼻咽頭拭い液から新型インフルエンザ A/H1N1sw1 感染が判明した。

症例 2: 6 歳女児、重度の脳性まひがある。発熱があり近医からタミフルを投与。2 日後に容体が急変して亡くなられた。剖検肺組織から新型インフルエンザウイルス A/H1N1pdm が検出された。脳および心筋からの遺伝子検査は Ct 値が 35 以上であり、RT-PCR 法における遅い立ち上がりを示した。血液も当初は viremia を疑ったが、Ct 値の評価から非特異的反応と解釈された(図 3)。剖検肺、気管・気管支免疫組織像を示す(図 4)。各々の組織におけるウイルス量を表 4 に示す。

D. 考 察

1. 初期対応の連携について

今回の新型インフルエンザウイルス発生の情報を入手してから、地方衛生研究所感染症対策部会は感染研インフルエンザウイルス研究センターと頻回のメール

やり取りをおこない、国内発生前に新型インフルエンザ遺伝子診断検査体制の確立を行った。各自治体ではこれまで何度となく H5 インフルエンザを想定した様々な模擬訓練等がなされていたが、この診断検査体制の構築はこれらの模擬訓練上には表れない実務的なものであった。これだけ短時間に診断検査体制が確立出来たことは感染研、地衛研がこれまで培ってきた相互の信頼性に基づいた成果として評価される。しかし、それまでの課程の中では、地衛研と厚生労働省、感染研とは数回に亘る検体診断体制や検体処理対応等について WG を立ち上げ、審議されてきた。その中でも特に、H5N1 に類似した対応をブタ由来新型インフルエンザ A/H1N1pdm に求めた施設管理下の検査体制は嚴重な感染防止装備での多検体処理能力には限度がある。また、新型インフルエンザウイルスそのものが弱毒性であること等から、BSL3 対応から BSL2 での検体取り扱いを要望し、BSL2 に変更された通達はその後の検査体制に多大の恩恵を与えた。一か月に 1,000 件以上の検体検査を行った地衛研も数多くあり、この通達があればこそ対応出来た。現場を理解した厚生労働省の迅速な判断によるものと考えられる。しかし、残念ながらその以後の通達の中には、内容が二転、三転したのものもあり、それらは単に検査現場の混乱を招来するだけのもので、非常に残念な出来事であった。統括指揮を司る最高部門には科学的知識に加えて現場での対応実態を把握していくことが極めて重要であることを示す実例であった。

地方衛生研究所近畿支部では、健康危

機発生時における検査協力に基づく地域協定に基づき、近隣の衛生研究所との技術的提携や研修を行い、相互に新型インフルエンザパンデミックに対応した。連携と信頼関係が示された事例と考える。今後の新たな健康危機発生時には、この経験が大いに生かされるものとする。

技術的な点では、感染研インフルエンザウイルス研究センターから供給された試薬の中で、プローブ部分の遺伝子に変異を有する株が検出され、リアルタイム RT-PCR 法の反応性の低下を直ちに連絡し、プローブの改良につながった。検査の精度を高めることは、このような健康危機事例では極めて大切なことである。数多くの検体に接する地衛研がきめ細かに情報提供することは責務の一つと考える。

強毒性 H5 インフルエンザの流行の可能性は、決して消滅したものではない。むしろ中国、東南アジア等での発生状況を密に把握し本邦への進入を予測・阻止しなければならない、という意見も多数述べられている。このような点から、今回のブタ由来新型インフルエンザの流行は、今後のパンデミックに対する迅速な対応経験の遺産として継承しなければならない。統括の中核である厚生労働省、科学的中核である国立感染症研究所、そして何よりも第一線で対応する地方衛生研究所とは、今回以上に揺るぎない密な連携と信頼を構築し維持していかなければならない。逆に今回のパンデミックへの迅速な対応は信頼と連携があったからこそ達成できたものであると言える。

しかし、全国地衛研には整備機器、人材等の格差が生じていることは否定する

ことができない事実である。将来において今回以上の感染症による健康危機が発生した場合、今回の様な連携がスムーズに稼働するかどうかの確証はない。過去の SARS 健康危機事例、「白い粉」バイオテロ事件等、地方衛生研究所にはこれまで以上の責任を求められることになる。この責任が十分に遂行されるためにも、地衛研に何らの形の法的整備が必要ではないだろうか。

2. サーベイランス体制変更後について
ブタ由来新型インフルエンザの全数把握体制から「地域における感染拡大の早期探知のためのサーベイランス」および「重症化及びウイルスの性状変化の監視のためのサーベイランス」が開始された。前者については、特に当市では、医師会との協力の下に 10 月 10 日まで全数把握状態に近い検査体制であった。

サーベイランスの中で 2 死亡事例に遭遇した。ブタ由来新型インフルエンザウイルスが病状にどのような影響を与えたのかは明らかでない。一例目の死亡例では、劇症型溶連菌感染症患者から検出されたものであった。直接の死亡原因は壊死性筋・筋膜と考えられているが、インフルエンザウイルスが重症度にどのように関与したのかは不明であった。しかし、過去のインフルエンザウイルスと溶連菌重感染の動物実験では、マウスに高い致死率が報告されている。同じメカニズムがヒトに適應できるかどうか、詳細に解析していく予定である。

二例目は剖検組織から免疫染色にてウイルス抗原が確認された。局在場所は肺実質のみならず、気管、気管支粘膜上皮細

胞にも認められ、新型インフルエンザウイルスの増殖部位の特徴が示された。

このようにサーベイランスの本来の目的はフィールドに網を張り、また医療機関の先生方と連携、情報交換することにより数多くの新しいウイルス情報を得ることがある。これらの情報を科学的に解析し、医療現場に還元することが最も重要であることが死亡例から再認識させられた。

新型インフルエンザウイルススタミフル耐性株は秋田県健康環境センター斎藤研究協力者の開発した手法により耐性株の検出がシーケンスの整備がなくても解析することが出来た。全研究協力者からの評価もシーケンス結果と全て一致した。

前項でも述べたが、分野を特定することなく信頼と連携の構築は極めて重要な要素で、この関係がフル回転することによって人の命が感染症という目に見えない難敵から守られるものとする。国立感染症研究所、地方衛生研究所がこれらを遂行する同胞である、という気概がなければ多くの pitfall を作ることになり何事も好転しないと考えられる。

E. 結 論

今回の新型インフルエンザパンデミック事例では、厚生労働省、国立感染症研究所、全国地方衛生研究所がH5インフルエンザウイルスを想定した事前対策の連携が大きな基礎要因として作用している。

感染症による健康危機発生は予測不可能である。そのためには日常より絶えず健康危機に対する意識を持つことが、発

災時には迅速に対応することを可能にする。将来に発生が危惧されているH5インフルエンザに対しても、今回の事例の経験は大きな遺産であり、継承していかなければならない。

全国地方衛生研究所は、健康危機発生時には、今回の新型インフルエンザのみならずSARS健康危機発生時、バイオテロいわゆる「白い粉」炭疽菌芽胞散布事件の際にも、第一線で診断検査を遂行しているし、今後もしなければならぬ責務がある。この責務を万全に遂行するためにも、今後、地方衛生研究所の法的な位置づけを早急に検討しなければならない。

謝辞：「新型インフルエンザ発生に伴う整備状況について」のアンケート調査には、全ての全国地方衛生研究所の方々からご回答戴きました。厚く御礼申し上げます。

F. 研究発表

1. 学会発表 な し

2. 論文発表

- 1) 藤井史敏、前野敏也、藤本卓司、内野清子、三好龍也、松尾光子、吉田永祥、田中智之

新型インフルエンザ感染が証明された激症型溶血性レンサ球菌感染症の一例 — 堺市

IDWR 通巻第11巻第48号, 22-23, 2009

- 2) 内野清子、高橋幸三、三好龍也、松尾光子、狩山雅代、吉田永祥、田中智之、石井まどか、岡村隆行、

藤井史敏、前野敏也

2009/10 シーズン、新型インフル
エンザウイルス遺伝子と同時に
検出されたB型インフルエンザウ
イルス - 堺市 IDWR 通巻
第12巻第1号, 16-18, 2010

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[資料 1]

平成 21 年 6 月 5 日

厚生労働省健康局長 上田 博三 殿

地方衛生研究所全国協議会
感染症対策部会

現在流行中の新型インフルエンザウイルスの取り扱いについての緊急提言

現在、新型インフルエンザウイルス (A/H1N1sw1) による流行は、世界の 66 カ国で 19,273 名の患者が発生し、国内でもすでに 400 名以上の患者が確定し、市中感染も発生している状況です (本日現在)。

この流行状況を踏まえ今後国内では、全国の地方衛生研究所が中心となって、各地域の患者の検査診断とともに、陽性患者に由来するウイルス分離株を集めて、以下のような業務を行うことが喫緊の課題となっています。

- (1) 地域における新型インフルエンザのウイルスの性状解析、抗原解析、遺伝子解析、等

これは、現在検討中のワクチン候補株の選定、今後の迅速診断法の開発、薬剤耐性株出現の把握、ウイルス変異の出現の把握に不可欠な情報です。

- (2) 発生流行状況の迅速かつ継続的な把握 (サーベイランス)

例えば各地域毎の流行ウイルスの把握やワクチンの有効性の評価等に必要な情報です。

これまで我が国で発生した患者の病態の知見から明らかになってきたように、本新型インフルエンザは季節性インフルエンザと比較して著しく病原性が高いということはないと考えられています。

しかしながら、現在、地方衛生研究所では感染症法を遵守すると、本新型インフルエンザウイルスを BSL3 実験室で扱わざるをえなく、迅速な作業に多大な支障をきたすところです。最大の患者発生国である米国でも BSL2 実験室で取り扱っていることから、感染症法における本新型インフルエンザウイルスの取り扱いを至急見直し、上記の課題を地方衛生研究所が円滑に遂行できるよう格段のご配慮をお願いします。

表 1 診断検査体制構築の時系列 および 厚生労働省関連通達時系列

2009 年

- 4 月 22 日 メキシコにおけるブタ由来新インフルエンザ感染事例の情報入手
- 4 月 23 日 USA における 7 人の感染事例(CDC) 発表
- 4 月 24 日 メキシコ政府からブタ由来新型インフルエンザ感染事例の公表
- 4 月 26 日 USA の同感染事例に対する緊急事態宣言
- 4 月 27 日 感染研インフルエンザウイルス研究センター 小田切室長にメール連絡
 ・ ・ ・ 地方衛生研究所におけるウイルス検査体制の迅速な構築
 WHOがフェーズ「4」に引き上げる
- 4 月 29 日 米国で初の死者の発表。WHOがフェーズ「5」に引き上げる
- 4 月 30 日 感染研から、primer, probe, posit.cnt, RNase inhibitor 各種試薬の
 発送開始。運送会社、Tracking # 等を各地衛研に発信
 (各地衛研が運送会社と連絡しながら試薬等が確実に受取れるため)
- 5 月 2 日 各地衛研がほぼ受け取り完了
- ～ 5 月 7 日 検査体制完了
 「簡易検査陰性＝新型インフルエンザ陰性」でないことを付け加え、
 簡易検査陰性検体の確認検査を要請する
- 5 月 4 日 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部事務局長より事務連絡
 1.) ・ ・ ・ ・ 2 検体採取すること。
 2.) 地方衛生研究所に 1 検体を送付すると同時に、国立感染症研究所へ
 1 検体を送付すること。
- 5 月 22 日 厚生労働省より通達 健感発第 0522001 号
 5. 最終的な確定は、地方衛生研究所の検査確定をもって行う。医師は・ ・ ・
- 6 月 18 日 厚生労働省より通達 健感発第 0618001 号 (資料 2)

表 2 アンケート結果

新型インフルエンザ発生に伴う整備状況について

平成22年1月7日

[報告数= 77 機関 内: 検査実施機関=73機関 検査無=4機関(近隣地研で実施のため)]
(100 %)

1. 機器の整備	整備状況				機 種 数	整備時期 (前:4/1-5/9)(後:5/10-11/30)	
						A/H1pdmN1発生 前	A/H1pdmN1発生 後
	無	4	有	73	PT-PCR (追加数= 17)	191	208
				リアルタイムPCR (追加数: 60)	81	141	
				シーケンサー (追加数: 11)	50	61	

2. 人 員	態 勢				人 員 総 数	整備時期 (前:4/1-5/9)(後:5/10-11/30)		
						A/H1pdmN1発生 前	A/H1pdmN1発生 後	
(1)増加(補充)	無	62	有	12	56.1	17	48.1	
(2)ウイルス検査担当	無	8	有	66	277	217	250	
(3)応援体制構築 (他の分類=別添)	無	14	有	60	検体受付	82	30	81
					前処理担当	98	29	91
					抽出担当	127	31	111
					検査担当	180	48	164
					報告等担当	46	19	44
(4)新型ウイルス検査チーム再編	無	53	有	21	143	53	113	

3. A/H1pdmN1発生後の予算措置					[単位:万円]			
					100以下	100~500	500~1,000	1,000以上
	(1)貴財政の増額	無	12	有	61	1	22	18
(2)国の補助	無	38	有	35	0	5	14	16
(3)来年度も継続(増額)の予算措置は					いいえ →	42	はい →	24

4. インフルエンザ検査数					検 査 総 数	実施時期 (前:4/1-5/9)(後:5/10-11/30)	
						A/H1pdmN1発生 前	A/H1pdmN1発生 後
					51,824	2,342	49,482

5. 疫学的解析	有	41	概略→	別紙1
			解析部署	別紙2
	無	42	理由→	別紙3

6. 検査マニュアル(貴所作製分)	有	44	問題点→	別紙4
	無	29	理由→	別紙5

備考	人員(1)増加(補充)0.1名の計算根拠: 今年度いっぱい他部署の人員(技術系)を週4時間程度ウイルス検査業務応援に回してもらっているため、4/40=0.1(時間・人)と算出			
----	--	--	--	--

表 別添

(3) 応援体制構築

(他の分類)

- ・ 受付・前処理・抽出・検査で人員総数3名と発生後、3名で実施 (2地研)
- ・ 受付・前処理・抽出・検査で人員総数12名と発生後、12名で実施
- ・ 前処理・抽出・検査で人員総数10名と発生後、10名で実施
- ・ 前処理・抽出・検査で人員総数4名と発生後4名で実施
- ・ 各担当分けはせず、人数を2名から5名とした(発生後含む)
- ・ 各担当分けはせず、人数を2名で発生後、細菌検査担当兼務
- ・ 各担当分けはせず、人数を前・発生後、3名で実施 (2地研)
- ・ 各担当分けはせず、発生後、6名で実施
- ・ 前処理・抽出・検査で発生後、6名で実施

別紙 1

5. 疫学的解析

実施した概略

1 感染症発生動向調査(17)

市内患者情報、疑似症情報等を収集報告し、また全国の情報を医療機関、市民に還元
季節性と同様に定点あたり報告数(保健所別)を作図し HP 掲載

年齢階層別・地区別の発生状況解析

発生状況、ウイルス検出状況、医療機関での迅速キット測定状況等

検査情報をNESIDに入力するとともに、得られた情報を項目毎に分け統計・解析

2 患者情報(年齢・性別・薬剤投与状況等)は保健所が調査担当(2)

3 HA、HI 試験による抗原解析および NA 領域シーケンスによる薬剤耐性変異(5)

シーケンスデータの解析等検出ウイルス解析

4 集団発生があった A 高校での積極的疫学調査を実施(1)

5 帰国者渡航先とウイルス亜型の検討(1)

6 シーズン毎の流行状況を解析し、年報等に掲載(1)

別紙 2

5. 疫学的解析

解析部署

解析部署	地研
感染症情報センター	5
感染制御センター	1
保健所	6
保健予防課	1
ウイルス科、細菌科	1
疫学研究課	1
保健科学課 ウイルス担当	1
新型インフルエンザ情報センター	1
業務感染症対策課・環境保健研究センター	1
微生物部、企画情報部	2
情報担当, ウイルス担当	1
健康科学情報担当	1
衛生研究所生活科学課	1
微生物課	1
保健科学課 総務企画係、臨床微生物係	1
微生物担当	1
健康対策課	1
ウイルス研究室・所長室	1
保健衛生部 健康科学班(感染症情報センター)	1
保健科学部(ウイルス検査の担当部署に感染症情報センターが設置されている)	1
企画情報部 衛生情報課	1
病理グループ(感染症情報センターを設置)	1
企画調整係(疫学情報担当)	1
保健科	1
企画情報管理課	1
検査結果(生物科学部 ウイルス担当) 患者発生状況(生活科学部 疫学情報担当)	1
横浜市衛生研究所感染症疫学情報課	1
健康増進課	1
東京都健康安全研究センター微生物部疫学情報室	1
感染疫学研究室	1
企画総務部 企画情報室 研究情報科	1

別紙 3

5. 疫学的解析

実施無しの理由

1 疫学調査は実施していない(11)

疫学情報の収集を研究所で実施していない

感染症情報センターは設置していないため、疫学的解析は保健所でおこなわれている

遺伝子検査のみの実施のため

疫学情報部門が別所管であるため

2 マンパワー不足のため、疫学調査が出来ていない(7)

3 シークエンサーが設置されていない(2)

4 厚生労働省、国立感染症研究所の情報を参考としている

5 遺伝子検査のみの実施のため

6 実施について検討中

7 解析する事案なし

別紙 4

6. 検査マニュアル: 実施に対する問題点等

- ・ 新型、季節性のインフルエンザを同時にリアルタイム PCR できる検査法を国が示してほしい
- ・ 感染症研のマニュアルが変わる度に試薬を買い替えなければならず予算的に大変であった
- ・ 高病原性鳥インフルエンザ H5N1 を想定し作成したもので、機能していない、現実にそぐわない
- ・ 高病原性の鳥インフルエンザを前提に作成したので、感染防御策が過剰であった
- ・ 国立感染症研究所の病原体検出マニュアルに基づき作成している
- ・ 抽出からリアルタイムPCR、報告まですべてマニュアルがある
- ・ マニュアルの改正を検討中
- ・ 検査実施マニュアルを整備した。受入・搬送等のマニュアルは無い
- ・ 試薬類保管場所の詳細な記載がない
- ・ リアルタイム PCR で非特異反応がみられた
- ・ 検査体制に関する取り決めが不十分である
- ・ 国のマニュアルが遅い、実際の検査にそぐわない
- ・ 検体の搬入時間がまちまちであったため、検査開始のタイミングが難しかった

別紙 5

6. 検査マニュアル: 貴機関のマニュアル作成無の理由

- 1 国立感染症研究所のマニュアルに基づき検査を実施している(20)
- 2 作成予定であり、特に判定基準の記載について検討中である(1)
- 3 独自のマニュアルを作成する必要が無い(1)
- 4 病原体検査マニュアルに沿った検査記録帳票を作成し、利用している(1)
- 5 新型インフルエンザ検査を実施していないため(1)

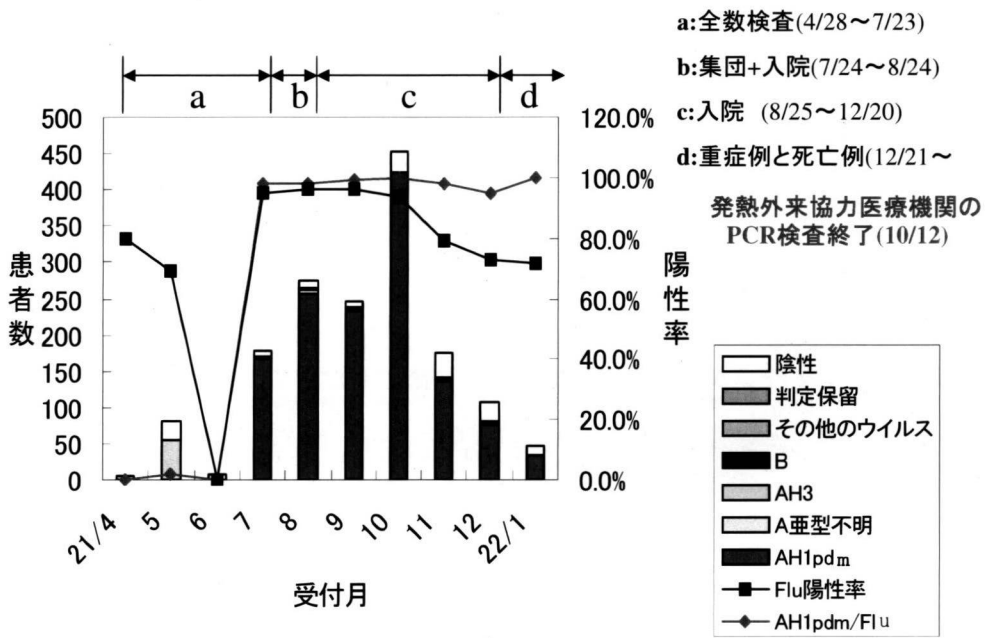


図 1a 堺市における新型インフルエンザ検出状況

(上段: 月別・亜型別検出状況、 下段: 年齢別・性別陽性者数)

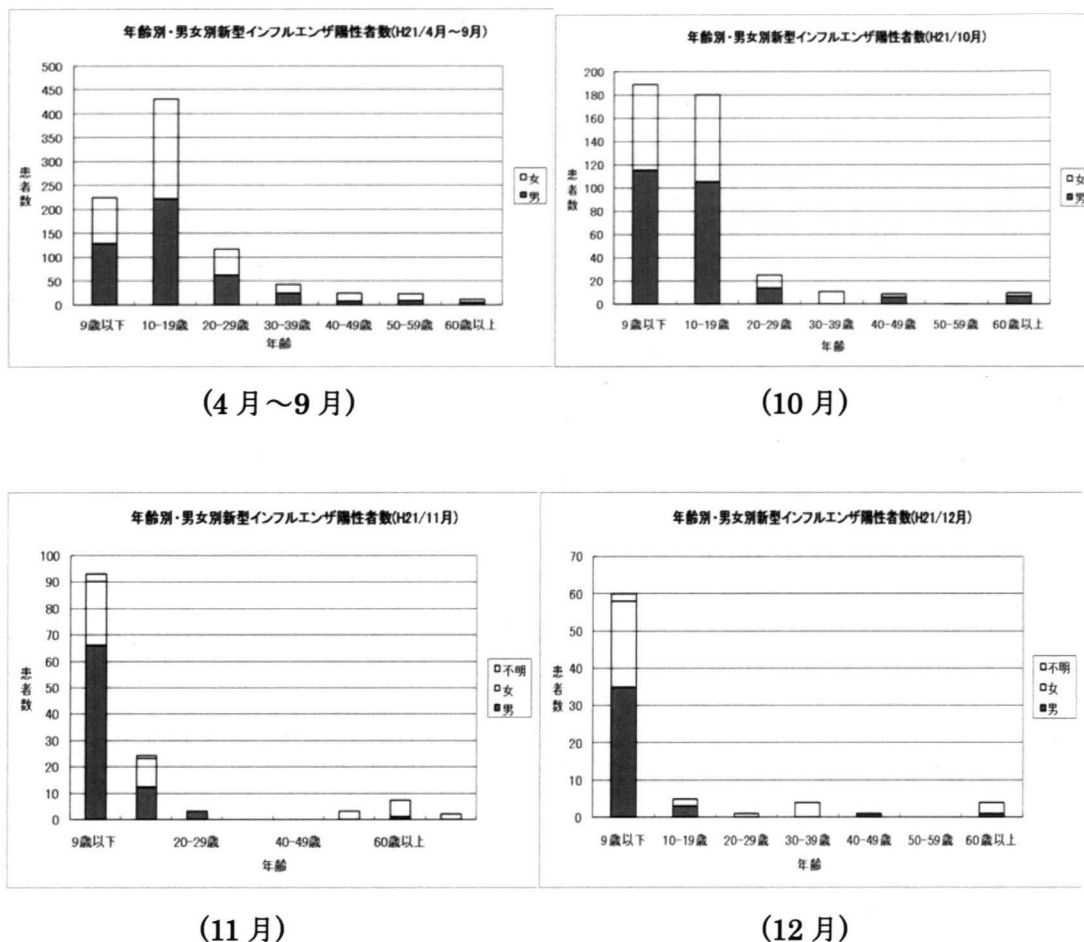
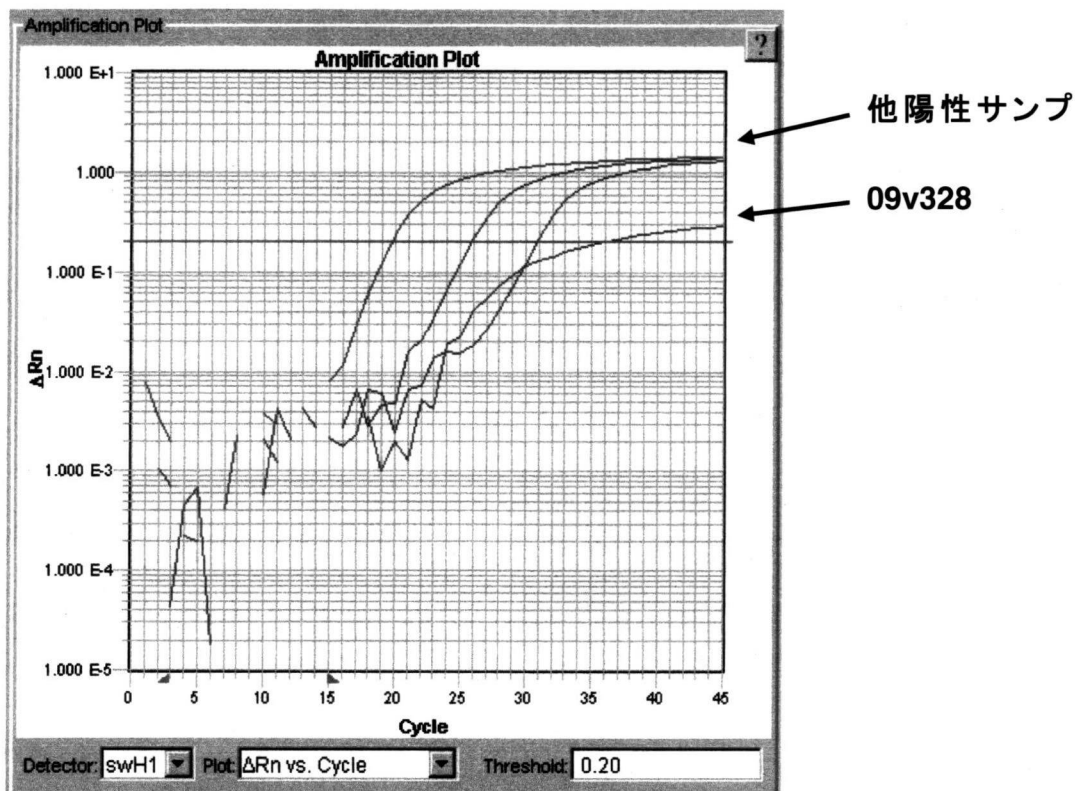


図 1b 年齢別新型コロナウイルス陽性者数の変移

入院サーベイランス体制になり、患者の低年齢層への推移が明瞭となっている。



リアルタイム RT-PCR の結果

		190	200	210	220	230	240
09v328 SwH1	Sequence	CTAAG GGGG	TAGCCCAT	GCATTGAGA	AAATG AACA	TTGCTGGCTG	GATCCTGGG
09v375 SwH1	Sequence	CTAAG GGGG	TAGCCCAT	GCATTGAGA	AAATG AACA	TTGCTGGCTG	GATCCTGGG
GQ267839@Influe...	Sequence	CTAAG GGGG	TAGCCCAT	GCATTGGGT	AAATG AACA	TTGCTGGCTG	GATCCTGGG
NIID-swH1 Probe...	Sequence			GGT	AAATG AAYA	TTG	

Probe 部分シーケンス結果

図 2 Probe 領域の遺伝子変異がみられ 2 症例

09v328 (15 男) 7 月 11 日 検査 : 09v375 (17 女) 7 月 15 日 検査
 配布された swH1 probe 領域 で、208 番で G→A、210 番で T→A
 への 2 個の塩基置換が認められた。