

D. 結論

新型インフルエンザの国内侵入に対し我々が行った初期の検査体制構築の総括を行い浮かび上がった諸問題を提起した。また、これまで構築してきた感染研と地方衛生研究所の現状とこれからの方向付けをした。

まず、今回の検査体制の構築においては、①地方衛生研究所は感染研および地域ブロックおよび周辺ブロックとの広域ネットワークを構築し、定期的な検査技術研修、模擬訓練、意見交換等の実施を含めた連携をより進める。また、②感染症情報センターとの関わりでは、病原体、流行状況など最新情報の共有化のための新たなネットワーク構築を含めた取り組みを早急に実施すべきである。

やや流行に落ち着きを見せている今後は、地方衛生研究所が行うべき社会的役割として、③ウイルス性状サーベイランスを強化し、ウイルス変異および薬剤耐性などの健康管理に即した疫学情報を地域の感染症情報センターを通じて積極的に医療機関、県民等に広く開示できるネットワークを早急に築き上げることが必要である。

E. F. 研究発表

1. 学会発表

なし

2. 論文発表

なし

F. 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

表1. 全数把握期間の奈良県保健環境研究センターと、国内外の出来事

日付	フェーズ	奈良県保健環境研究センターの動き	検査員数	WHO、CDC、感染研、国内の動き
4/24金	3		4名	WHO: メキシコのインフルエンザ様の呼吸器疾患の流行を報告 CDC: アメリカで豚由来のインフルエンザを発症した患者7が確認
4/26日				WHO: メキシコとアメリカで流行中のインフルエンザを「国際的な懸念を有する公衆衛生上の緊急事態」と発表 健康観察の依頼(厚生労働省通達)
4/28火	4			WHO: フェーズ4に引き上げ
4/29水				WHO: 確定症例数が100例をこえたと発表 WHO: 名称をブタインフルエンザからインフルエンザA(H1N1)に変更
4/30木	5	30日深夜 メキシコ(3/21-3/29)からの帰国者(36歳男性、発熱なし、鼻づまり)を検査(RT-PCR)	5名	WHO: フェーズ5に引き上げ
5/2土		病原体検出マニュアルを入手		
5/4日		検査試薬の入手完了		検体を複数採取することを通知(対策推進本部事務連絡)
5/5火		RT-PCR検査体制整備完了		
5/9土				感染研での検査をもって確定検査とすることを通知(厚生労働省通知)
5/16土				国内最初の感染者を確認(神戸市、高校生)
5/17日				大阪府で感染者確認(高校生)
5/20水		堺市衛生研究所にダブルチェックを依頼(10件)		滋賀県で感染者確認(23歳学生)
5/21木	配置転換で検査員増員(1名) 簡易キットの添付を依頼	京都市で感染者確認(10歳男児)		
5/22金	リアルタイムPCRを開始			
5/25月	配置転換で検査員増員(1名)			
5/27水	堺市衛生研究所にダブルチェックを依頼(5件)	和歌山市で感染者確認(28歳会社員)		
6/12金	6		6名	WHO: フェーズ6に引き上げ
6/15月		奈良県初の感染者を確認(奈良市内在住、23歳女性)		
6/18木		県内2例目の感染者を確認(24歳男性)		BSLの変更(厚生労働省告示、第330号)
6/21日		県内3例目の感染者(18歳女性)		
7/1水				WHO: 名称をパンデミック(H1N1)2009に変更
7/22水				積極的疫学調査実施要綱(厚生労働省通達)
7/24金		全数把握中止の時点で149名の患者を確認		全数把握を中止(厚生労働省通達)

新型インフルエンザ疑似症例 患者情報用紙 (医師記入用)

医療機関名: _____ TEL: () _____

主治医: _____ FAX: () _____

患者氏名	(男・女)
生年月日	年 月 日 (歳)
自宅住所	市・町

検体種別	咽頭ぬぐい液 鼻汁 その他()
検体採取日	年 月 日

インフルエンザ迅速検査結果 **陰性・陽性・判定不能**

臨床症状 (数あるものをすべて記入)	発病日	年 月 日
	発熱: なし・あり (°C)	
	上気道炎 ・ 下気道炎	
その他 ()		

海外渡航歴 (概要)	_____ _____ _____
---------------	-------------------------

連絡事項	_____ _____ _____
------	-------------------------

図1. 疑似症例 患者情報用紙

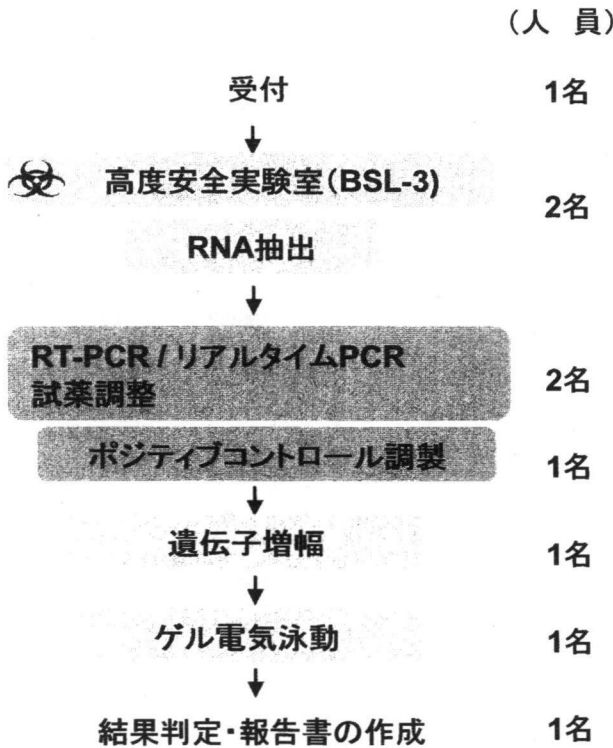


図2. 遺伝子検査の流れと、人員配置

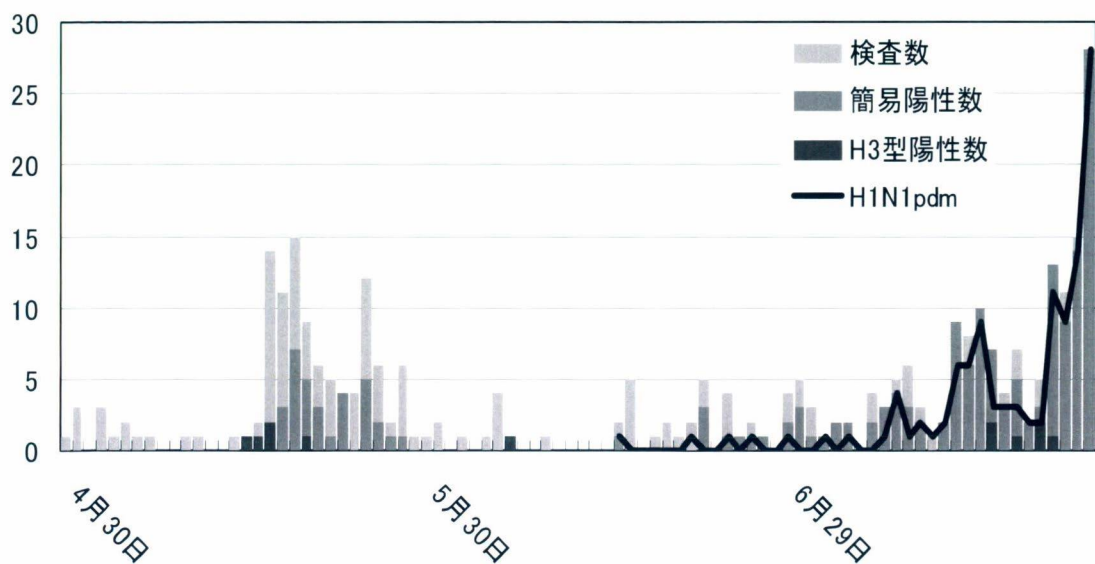


図3. 奈良県における全数把握期間の検体処理数、簡易キット陽性数、A香港型陽性数および新型インフルエンザ患者推移 (n=298)



図4.疑似症患者からの回収された簡易キット
1, 2, 3は微弱反応、4はABともに弱陽性

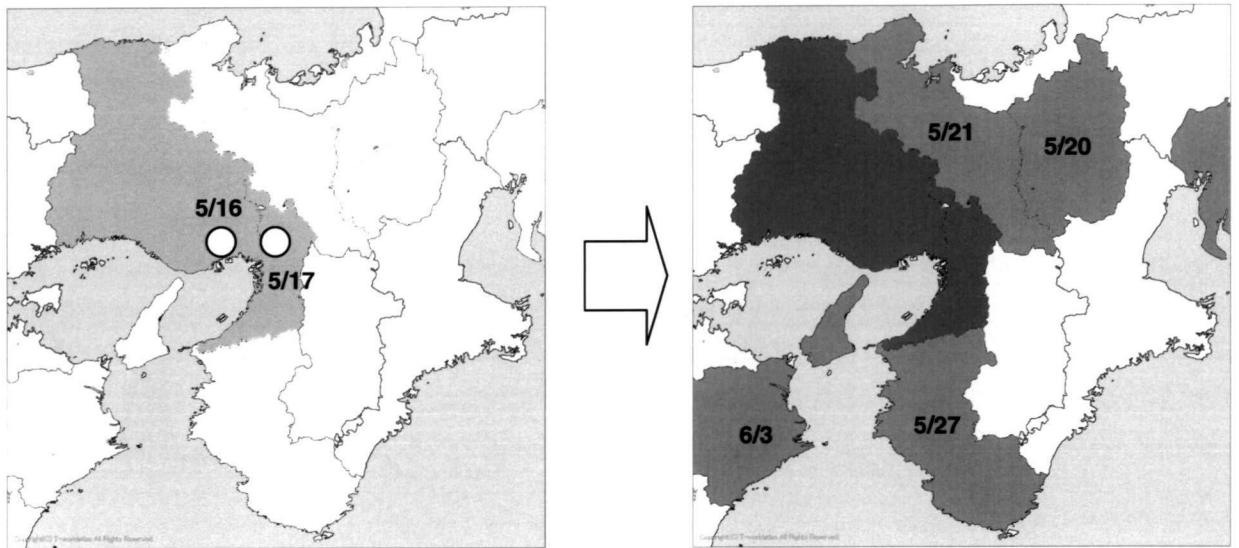


図5. 近畿地区における新型インフルエンザ患者確認状況:左)5月17日、右)6月14日の感染者の確認状況

表2. 奈良県の新型インフルエンザ感染確認患者の年齢分布

全数把握検査(5月初旬から7月24日)

世代	10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代以上	n
数	5	53	32	9	8	2	3	112
%	4.5	47.3	28.6	8	7.1	1.8	2.7	

クラスターサーベイランス検査(7月25日から8月25日)

世代	10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代以上	n
数	15	85	7	4	1	1	3	117
%	12.8	72.6	0.9	3.4	0.9	0.9	2.6	

入院サーベイランス検査(8月26日から12月14日)

世代	10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代以上	n
数	202	80	10	4	5	2	14	317
%	63.7	25.2	3.2	0.3	1.6	0.3	4.4	

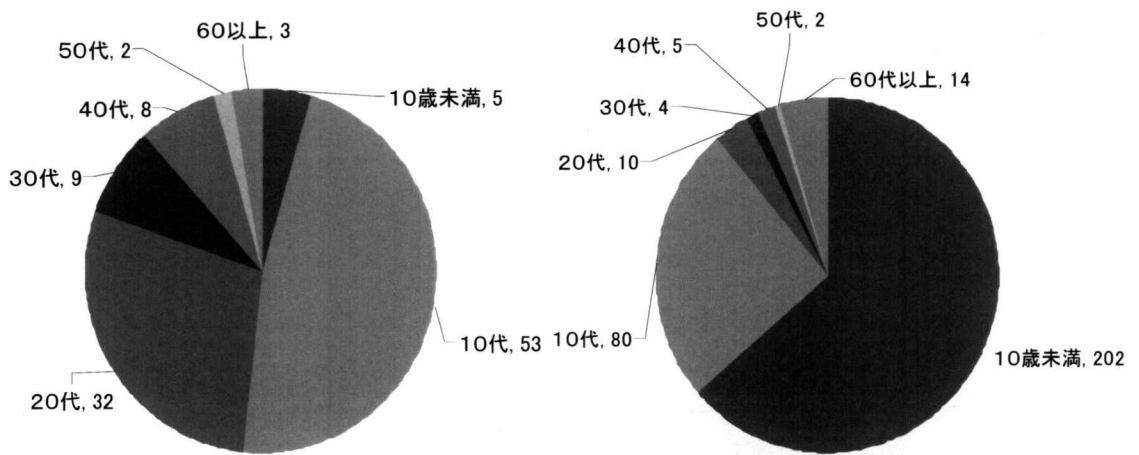


図6. 全数把握期間の患者年齢分布(左)、 入院サーベイランス患者年齢分布(右)

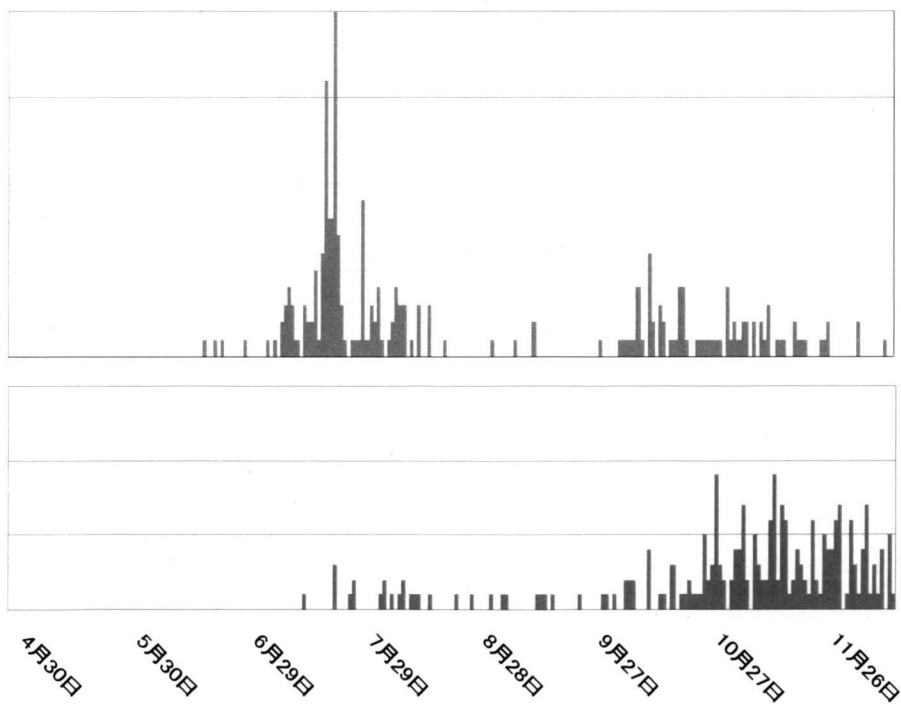


図7. 全期間を通じての年齢別患者発生推移(上 : 10歳代、
下 : 10歳未満)

Nara/sw519/2009	ACTCTCCACAGCAAGCTCATGGTCCTA
Nara/sw546/2009	ACTCTCCACAGCAAGCTCATGGTCCTA
Nara/sw238/2009	ACTCTCCACAGCAAGCTCATGGTCCTA
Nara/sw519/2009	CATTGTGGAAACATCTAGTTCAGACAATGGAACGTGTTACCCAGGAGATTTTCATCGATTA
Nara/sw546/2009	CATTGTGGAAACATCTAGTTCAGACAATGGAACGTGTTACCCAGGAGATTTTCATCGATTA
Nara/sw238/2009	CATTGTGGAAACATCTAGTTCAGACAATGGAACGTGTTACCCAGGAGATTTTCATCGATTA
Nara/sw519/2009	TGAGGAGCTAAGAGAGCAATTGAGCTCAGTGTTCATCATTTGAAAGATTGAGATATTCCC
Nara/sw546/2009	TGAGGAGCTAAGAGAGCAATTGAGCTCAGTGTTCATCATTTGAAAGATTGAGATATTCCC
Nara/sw238/2009	TGAGGAGCTAAGAGAGCAATTGAGCTCAGTGTTCATCATTTGAAAGATTGAGATATTCCC
Nara/sw519/2009	CAAGACAAGTTCATGGCCCAATCATGACTCGAACAAAGGTGTAACGGCAGCATGTCCTCA
Nara/sw546/2009	CAAGACAAGTTCATGGCCCAATCATGACTCGAACAAAGGTGTAACGGCAGCATGTCCTCA
Nara/sw238/2009	CAAGACAAGTTCATGGCCCAATCATGACTCGAACAAAGGTGTAACGGCAGCATGTCCTCA
Nara/sw519/2009	TGCTGGAGCAAAAAGCTTCTACAAAATTTAATATGGCTAGTTAAAAAGGAAATTCATA
Nara/sw546/2009	TGCTGGAGCAAAAAGCTTCTACAAAATTTAATATGGCTAGTTAAAAAGGAAATTCATA
Nara/sw238/2009	TGCTGGAGCAAAAAGCTTCTACAAAATTTAATATGGCTAGTTAAAAAGGAAATTCATA
Nara/sw519/2009	CCCAAAGATCAGC
Nara/sw546/2009	CCCAAAGATCAGC
Nara/sw238/2009	CCCAAAGATCAGC

図8. HA1遺伝子領域の遺伝子配列変化

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省科学特別研究事業）

「地方衛生研究所における検査能力の検証と今後のあり方検討」
分担研究報告書

「山口県環境保健センターにおける新型インフルエンザ（A/H1N1）発生における対応と今後の課題」

研究協力者 調 恒明（山口県環境保健センター）
研究分担者 田中 智之（堺市衛生研究所）
研究代表者 宮村 達男（国立感染症研究所）
研究協力者 戸田 昌一（山口県環境保健センター）

研究要旨：

「発生前の準備」、「発生ごく初期」、「全数検査」、「クラスター・入院サーベイランス」に分けて、山口県環境保健センターにおける対応と問題点を記述した。山口県における新型インフルエンザ検査は概ね問題なく行われたが、これは国立感染症研究所等が行ってきたウイルス検査担当者研修等の H5N1 ウイルスの検査体制整備や、各地方自治体における様々な研修、会議を通じた啓発などが功を奏したためと思われる。

しかし、保健所、県庁本課からの問い合わせ、薬剤耐性ウイルス検出の報道のあり方など、混乱があった事も否めない。緊急時には行政機関においても、規則に頼るだけでなく正確な科学的知識と原理原則に基づいた柔軟な判断が必要であり、そのような視点からの専門的人材育成、登用も重要である。また近年、地方自治体では、予算、人員の削減を余儀なくされているが、今回の反省を踏まえ地方衛生研究所の検査および、疫学調査機能の強化が図られることが望まれる。

A. 研究目的

本研究では、山口県環境保健センターがどのように新型インフルエンザの発生に対応したのかを記述・検証することにより、今後発生が危惧される高病原性のインフルエンザウイルスによるパンデミック、および新興・再興感染症対策に役立てることを目的とする。

山口県環境保健センターが新型インフルエンザ検査において行った対応を記述した。LCR 法による薬剤耐性配列の検出方法の検証は、秋田県健康環境センター 斉藤博之研究員のプロトコールによった。また、インフルエンザ迅速診断検査キットの正確性に関する調査は、地方衛生研究所（地衛研）全国協議会に所属する 77 地衛研の協力により行った。

B. 研究方法

C. 研究結果

背景：山口県の人口は約 145 万人で、経済規模としても平均的な地方自治体である。いわゆる地方衛生研究所に相当する山口県環境保健センター保健科学部の人員は、所長 1、事務次長 1、保健科学部長 1、副部長 1、ウイルスグループ 4、細菌グループ 3、病理グループ 2、食品分析グループ 5、総務課 5、企画情報室 2 名である。このうち、事務系職員は環境科学部を兼務している。

1. 発生までの準備

平成 20 年 8 月に感染研において、全国の地衛研、検疫所の検査担当者を対象にして H5N1 ウイルスの検査に関する研修が行われた。この研修では、初めて Taqman probe を用いたリアルタイム PCR 法が全国の地衛研で標準検査法となる事が確認され、我が国の行政検査機関における検査法が統一された。この事の重要性は強調しておきたい。日本全体の行政機関におけるウイルス検査担当者に対して、パンデミック発生に備えて検査を担う事に関する使命感を植え付けるうえでも極めて意義深いものであった。これが山口県環境保健センターにおいてこれまで進めてきたパンデミック発生における検査体制の検討を促進するきっかけとなり、以下のように事前準備が行われた。

1-1. 検査マニュアルの作成と改訂

H5N1 の検査マニュアルについては、平成 16 年に最初のマニュアルが作成され、18 年に SYBR Green 版、19 年に感

染研が WHO に提出したマニュアルを元に Taqman probe 版に改訂された。

また、平成 20 年の感染研における研修以前から、以下のような検討が行われていた。新型インフルエンザが発生した場合、夜間、休日にも検査をする必要があることからウイルス担当者 3 名のみで検査を継続する事は不可能である。従って、細菌、病理、食品分析の各グループにも検査に協力して貰うこととした。ウイルス検査担当者以外でも確実に検査を行う事ができるように、A4 版 28 ページの H5N1 インフルエンザウイルス検査の詳細なマニュアルを作成した。このマニュアルの作成により、日頃直接ウイルス検査に関わらない職員についても研修を行い、検査を実施する体制をとることができるようになった。平成 20 年 8 月の感染研の研修の後に、このマニュアルを改訂した。

1-2. 所内技術研修 (H5N1)

平成 20 年 7 月 10 日に病理グループ、食品分析グループの PCR 経験者 4 名を対象にして H5N1 のリアルタイム PCR 検査の技術研修、24 日、25 日にバイオセーフティー研修受講経験者の病理グループ、細菌グループの職員 4 名を対象として防護服を着用しての RNA 抽出の研修が行われた。

1-3. 所内における事前研修等

ウイルス検査担当者、所長が所内における講演会において次のように講演を行い職員全員の理解を得た。これらの講演等を通じて職員に対し、新型インフルエ

ンザ発生に際し、すでに策定している「山口県環境保健センター健康危機管理対策要領」に基づき、全所的に対応する事としている旨の了解を得た。

平成 19 年 7 月 26 日

「インフルエンザ（H5N1）に係る検査対応について」演者：ウイルス検査担当研究員

平成 19 年 12 月 20 日

「新型インフルエンザに対する対応について」演者：所長

平成 20 年 4 月 24 日

「新型インフルエンザ対策について」演者：保健科学副部長

1-4. 感染研における H5N1 遺伝子検査の研修

平成 20 年 8 月 21、22 日、感染研において行われた「高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルス感染症診断技術研修会」にウイルスグループの検査担当職員 1 名が参加した。このとき、H5N1 の陽性コントロール RNA が配布された。また、検査は duplicate で行う必要がないことが確認され、96 well plate で一度に 24 検体の検査を行う事ができることとなった。リアルタイム PCR の陽性コントロールについては、 $\times 10^5$, $\times 10^6$, $\times 10^7$, $\times 10^8$ 希釈を行って検出感度を確認すると同時に、検体については type A, H5, H1 の primer と probe を用い、シグナル強度を総合的に判断して判定する事となった。陽性コントロール RNA は勿論異なるが、この判定基準は swine 由来 influenza の H1 遺伝子の検出（新型インフルエンザ）も同じ考え方でありこの研修が全国の地

衛研、検疫所の検査方法の標準化の基礎を築いた。

1-5. 検査人員の事前の増強 (平成 21 年 4 月 1 日付け)

平成 20 年度までウイルスの検査を担当するウイルスグループの人員は、実質上 3 名であった。そのうち 1 名は、育児休暇を取得中であり、平成 22 年 3 月末まで臨時職員が補完している。このように平成 21 年度のウイルス検査担当の正規職員数が 2 名であったことから新型インフルエンザ発生における検査対応の人員不足が危惧された。そこで、所内措置により、平成 21 年 4 月 1 日付けで、同じ保健科学部の病理グループ 3 名のうち 1 名をウイルスグループに配置転換する事によりウイルス検査担当職員の実質的増員を行った。結果的には、この後 1 ヶ月を経ずに新型インフルエンザの発生を見たことになり、増員は功を奏した。しかし、このような措置は通常極めて困難である。また、感染症情報センター機能および生物学的検査を受け持つ病理グループが結果として 1 名減となってしまったことは、一時的には良い結果をもたらしても長期的にみれば、感染症情報センター機能の低下を招く可能性もあり今後、人員補充が必要である。

1-6. 検疫所との連携の確認

新型インフルエンザ対策ガイドラインによると、検疫所の検査により陰性となり、新型インフルエンザを医師が強く疑う場合は、約半日をおいて地衛研で確認検査を行う事となっている。福岡検疫所

門司検疫所支所で行われる検査に対する補完的役割は山口県環境保健センターが担うこととなる連携が確認されたが、結果的にこれに伴う検査依頼はなかった。

2. 発生初期（4月25日から5月2日まで）の環境保健センターの対応

2-1. ホームページの開始

4月26日(日) 県庁健康増進課より、環境保健センターのホームページに新型インフルエンザの情報を掲載してほしいとの依頼があり、これに対応するため直ちに、ホームページを作成した。これ以降このホームページに、山口県における新型インフルエンザ対応に関する情報が集積され、県議会においても山口県の対応として取り上げられた。発生初期5月のホームページアクセス数は、月当たり9000件近くになり、ほぼ倍増した。

2-2. メールによる連絡体制の課題

地衛研間、及び本庁からの連絡メールは、当所の代表メールアドレスに送られて来る。代表メールは、担当職員のみがチェックするようになっており、休日のメールの受け取りは担当職員が出勤しなければ開くことができなくなっている。従って、仮に26日(日)にメールで連絡があってもこれを開くことは出来ていなかった。危機管理を担当する機関としては改善を要するところであるがこれを改めることは今のシステムでは困難である。それ以降、代表メールの確認のために休日も職員が出勤することとなった。同様の課題は他の地衛研でも見られたと聞いている。

2-3. 検査に関する独自の検討

4月26日(日) 検査に関する情報は、得られなかった。豚由来インフルエンザウイルスの遺伝子配列情報を知るために通常のNCBIのデータベースを検索したがそこでは見つけることが出来ず、GISAIDと呼ばれる鳥インフルエンザのデータベースに配列があることが解ったが登録制になっており同日登録依頼した。

4月27日(月) 感染症対策田中部会長からのメールでは、具体的な検査の方針、感染研からの検査試薬の供給などは示されていなかった。27日午前にGISAIDの配列データベースにアクセス可能となり、豚由来インフルエンザの配列を入手した。配列を検討したところ、これまで使用していたA型M遺伝子増幅用のprimerに殆どミスマッチはなくそのまま使えそうであること、ヒトH1 primerにはreverse primerにもっとも3'側の塩基を含む4塩基のミスマッチがあり、増幅しないのではないかと思われた。しかし、豚由来インフルエンザのウイルスRNAが無いので確認の方法がなかった。ウイルス入手の努力をしたがすぐに入手することは不可能であることが解った。また念のため、豚A型M遺伝子と完全に一致する配列のprimerを発注、翌28日にはこれを入手し、ヒトH1N1/A型M遺伝子も増幅することを確認した。

2-4. 所内対策会議の開催

4月27日(月)午前9時

第1回所内対策会議

部課長とインフルエンザ検査担当職員

が出席した対策会議が行われた。ウイルスの性質を確認し、これまでの H5N1 の検査法では対応できないため、A 型の検出とヒト H1, H3, 鳥 H5, H7 亜型を conventional PCR 法により否定する事で対応する事を確認した。(後になって、ヒト H1 遺伝子検出用の conventional PCR primer は、効率は劣るが swine H1 遺伝子を増幅することが解り、A 型の M 遺伝子が PCR により増幅された場合、その塩基配列を決定する必要があることが解った。) 感染研への検体送付の方法、所用時間などについて詳細な検討を行うこととなった。また、通常この時期には季節性インフルエンザの流行が終わっているために例年インフルエンザウイルスについての病原体サーベイランスは行われていないが、この実施を県庁健康増進課に提言することが決まった。

4月29日(水) 14時

感染症対策部会長、堺市衛生研究所田中所長から感染研小田切室長からのメールが転送され、週末には試薬が到着すると連絡があった。直ちに県庁健康増進課、各保健所長宛に、5月2日には、検査試薬が到着し検査体制が整う予定であり、検査所用時間は6-7時間、連休中も検査に対応する事を伝えた。

4月30日(木)

第2回 所内対策会議

以下の事項について確認がなされた

- 1) 症例定義の確認
- 2) 5月2日(土)の検査訓練の確認
ウイルスグループの職員が感染研から

の試薬がそろい次第陽性コントロールを用いて検査の確認を行う事となった。

3) 5月連休中の検査対応

連休中の検査については、ウイルスグループのみで対応することとなった。検査結果の判定会議は、ウイルスグループ、および所長以下幹部職員が出席して行う事を確認した。

4) 試薬、防護服の備蓄状況の確認

検査試薬は200検体分備蓄されていることを確認した。防護服は、60回分が備蓄されていた。

5) 連休明け訓練

5月7日にリアルタイムPCR検査担当職員全員が再度検査法を確認することとなった。

2-5. 感染研検査試薬到着前の検査依頼

4月27日(月) 山口県内に、メキシコからの帰国者で風邪様症状を呈している患者について相談があった。ただしこの患者は発熱を伴っていなかった。この時、日本では症例定義がまだ発表されていないため、検査対象は明確になっていなかったが、CDCの発表した症例定義では発熱を条件としており、この患者は検査対象とならないと考えられた。しかし本人が検査を強く希望したため検査を行う事となった。午後5時に検体が搬入され conventional PCR とリアルタイム PCR を行ったところ、A型M遺伝子が検出されず陰性を確認した。

このように、地衛研ではごく初期にも、検査依頼に対応しなければならず、この対応は極めて重要である。仮に今後、新たなパンデミックが発生した際、感染研

を中心とした統一検査法が出来る前に、各地衛研でどのように対応すべきかについての情報交換が強化されることが望まれる。

3. 専門的知識の提供

県内の保健所長、県庁の行政医向けに様々な情報提供を行った。

4月26日提供 WHO 文書 「インフルエンザ検査室に対するガイダンス 現在問題となっている豚インフルエンザA(H1N1)感染症の診断」 日本語訳配布

4月26日提供 「Interim Guidance for Infection Control for Care of Patients with Confirmed or Suspected Swine Influenza A (H1N1) Virus Infection in a Healthcare Setting」 日本語訳配布 CDCの症例定義を含む

5月6日提供 「新型H1N1インフルエンザ（豚インフルエンザ）流行期におけるインフルエンザ様疾患患者に対する迅速診断法の使用について」 5月2日付けCDC文書の日本語訳配布

6月16日提供 インフルエンザA H1N1を正當に位置づける Lancet Vol. 9 June 2009 331 日本語訳配布

7月3日提供 「メキシコにおけるブタ由来インフルエンザA (H1N1) による肺炎と呼吸不全」 N Engl J Med 2009; 361. 日本語全訳配布

7月5日提供 「新型インフルエンザに関する考察」 調 恒明
など、他多数の英語文献の翻訳等を配布し、情報提供を行った。

4. サーベイランスの強化

5月4日17時、山口県東部の保健所長から以下の問い合わせがあった。「インフルエンザの発生動向によると現在B型が大勢を占めているが地域によっては、またA型が増加している。医師会では実はもう新型インフルエンザが発生しているのではないかと危惧している医師がいる。新型の検査をしてもらえないか。」これらの患者は、渡航歴がなく、症例定義に当てはまらないために新型インフルエンザの検査対象とはならない。しかし、これに応じ、サーベイランスの強化によりインフルエンザ様患者のPCR検査を病原体サーベイランスの強化として、病原体定点以外の医療機関からも検体を受け付けることとした。山口県内において新型インフルエンザの発生を見ていなかった5月中に16検体について検査を行ったがいずれもA香港型 (H3N2)であることが判明し、例年ではあまり見られない季節性インフルエンザの5月の流行が捉えられた。

5. 県内患者1例目の検出

患者は、米国から5月30日に帰国した30代女性。31日夜、発熱し6月1日迅速検査陰性。6月2日再検査で迅速検査陽性となる。発熱外来にて検体を採取し、16時30分検体搬入。最短で21時頃には結果が出ると思われたが、余裕を持って22時頃には結果を返す旨連絡した。リアルタイム

PCRは45サイクルを終わっていなかったが、明らかに強いシグナルを得たため、陽性は間違いないと判断して20時27分、健康福祉部長に陽性となったことを連絡した。これが正式結果かと確認され、間違いないと回答した。22時30分、県知事により第3回山口県新型インフルエンザ危機管理対策本部が招集され、県内第1例目の患者発生が記者発表され、今のところ感染拡大の可能性は少ない事等が報告された。実際、感染はこの後拡大しなかった。この会議には所長が出席した。患者は措置入院となり、濃厚接触者にはタミフルの予防投与が翌日開始された。

6. 患者退院時のウイルス陰性確認

発熱5, 6, 7日後にウイルスの再検査を行い、5, 6日に、微量のウイルスを検出、7日目に陰性となった。患者の強い希望もあり、自宅で療養する事で感染拡大は防止できると判断されたため、この時点で退院させる事となった。6月24日の厚生労働省通知で変更されるまでの退院基準は、「24時間おいて2回連続でPCR法によりウイルスが検出されず、発症後7日以上経過していること」となっていた。この退院基準は、感染症法に基づいて病原体が陰性の場合に患者の退院の権利を保障するものであり、退院の絶対条件ではない。しかし、PCR検査を退院の基準とするには科学的根拠が必要である。

陰性確認の目的は、退院しようとする患者が、濃厚接触者に感染させる可能性があるかどうかを検証する事にある。しかし、インフルエンザではインフルエンザウイルスを量的にどれだけ接種すると

感染が成立するかという基礎的データが存在しない。検査の定量性については、ノロウイルスの場合リアルタイムPCR法により定量性が確立されているが、新型インフルエンザでは、リアルタイムPCRの陽性コントロール、 $x 1$, $x 10^{-1}$, $x 10^{-2}$, $x 10^{-3}$, $x 10^{-4}$ 希釈と比較して判定することになっている。しかし、 $x 10^{-3}$ 希釈の陽性コントロールがウイルス何コピーに相当するのかわかる情報がなく、感染研に問い合わせたところ、まだはっきりとしたデータがないが $x 10^{-3}$ 希釈が約10コピー程度ではないかという回答であった。また、この時点では「この検査で定量性を保証するものではない」という回答であった。

また、PCR法はウイルスの核酸を検出するものであり、生きたウイルス粒子の存在を測定する検査法ではない。これらの事から、患者退院時のウイルス陰性確認については、慎重な議論が必要であると思われる。

7. タミフル耐性ウイルスの検出と公表

7-1. 耐性ウイルスの検出

7月6日（月）山口県内においてタミフル予防投与4日目に発症した患者からウイルスを分離した。ここから増幅したNA遺伝子断片をSIGMA Genosysに送付し塩基配列決定を依頼した。

7月10日（金）SIGMAのサーバーにアクセスし、配列データをダウンロードした。7月11日（土）配列データを解析し、耐性である可能性に気付いた。

7月13日（月）検査担当者が所長に報告。

7-2. 公表の方法についての調整

7月14日（火）所長が県庁健康増進課に連絡した。つぎに、感染研の担当者に、「この患者からウイルスが広がっている可能性は疫学的に考えられないこと、公表は十分な準備の上で行いたい事」を説明し、感染研の活性測定の結果を待ち、慎重に公表することで了解を得た。この後、配列の確認とNA活性の測定のため感染研に検体を送付した。県健康増進課長が厚生労働省に報告し、山口県と厚生労働省が同時に記者発表することとなった。

7月16日（木）午後7時、感染研から耐性が確認されたとの結果が報告された（表1）。

7-3. 記者発表

7月17日（金）感染研からの配列データを確認した旨の報告があり、午後3時に記者発表を県庁で行った。記者発表は、健康増進課長、環境保健センター所長が行った。約1時間の質疑でマスコミ各社に以下のことを説明した。国内2例目、世界で4例目のタミフル耐性新型インフルエンザウイルスが山口県内の患者から分離されたこと、この患者は既に回復していること、患者回復以降患者に接触した人の発症は終結していることからこのウイルスがその患者から拡大する恐れはないこと、治療過程で生じるタミフル耐性ウイルスは季節性インフルエンザにおいても一定の割合で生じることが知られており、しかもそのようにして生じた耐性ウイルスは本質的に感染性が極めて弱く（neuraminidase活性が低下しているため）感染が広がる事は希であることを説

明した。当初マスコミは、大変なことが起こったのではないかと考えたようであるが、これらの説明により、マスコミの興奮は会見を終えたときには治まっていた。この時、科学的に正しいことを正確にマスコミに伝えることの重要性を痛感したのである。この結果は、読売新聞九州版等に報道された。

8. 全数検査への対応

（5月2日から7月23日）

以下に述べる検査体制、連絡体制等は、平日・夜間休日における担当表を作り職員で共有した。

8-1. 検査体制

全数検査対応時には以下の体制で検査を行った（表2）。全数検査の期間は、基本的に全ての検査依頼について6-7時間以内に検査結果を返すこととした。

8-2. 県庁、保健所との連絡体制

健康増進課からの検査依頼を受け、結果を回答するのは、通常保健科学部副部長であるが時間外には、これを副部長、事務次長、保健科学部長で分担した。また、メール確認のために休日も午前、午後一回、担当職員が出勤した。

8-3. 判定会議

リアルタイムPCR終了後、必ず判定会議を開き、結果を判定した後、健康増進課に報告した。出席者は、所長、事務次長、保健科学部長、副部長、ウイルス検査担当職員であった。管理職の中で、リアルタイムPCRの結果を科学的に検証で

きるのは所長のみであり、所長が全ての検査について最終確認とその責任を直接負うこととなり、この体制が4月27日から7月23日まで継続された。

8-4. 検査体制の維持に伴う業務の変更など

検査には、ウイルスグループだけでなく、夜間・休日の検査には保健科学部全体で対応した。そのため、他の試験検査等に支障が生じる可能性があり研修の取りやめなどが検討されたが、結果的には食品分析グループが担当する食品中の残留農薬検査の5月分が1ヶ月延長され、検査が後ろ倒しになったことと、研修の一部が延期されたことを除くと、業務はほぼ通常通り行われた。業務の継続については、病原性の高い新型インフルエンザの発生等に備えて再度検証されるべきであると思われる。

8-5. 検査機器の充実

山口県環境保健センター保健科学部においては近年、機器の更新が困難な状況にあったが、新型インフルエンザの発生の可能性と地衛研の役割の重要性が本庁でも次第に認識され、平成21年度の当初予算においてシークエンサー、炭酸ガス培養器などの予算が計上されていた。さらに新型インフルエンザの発生と国からの6月補正予算により、さらに新たな検査機器が導入された(表3)。

9. クラスター、入院サーベイランスへの検査対応(7月23日から12月20日まで) (表4)

9-1. 入院サーベイランス

クラスターサーベイランスは、8月24日に見直しがなされたが、入院患者全数検査は、流行のピークを迎えた12月20日まで継続された。この間、検査対応は平日のみ、翌日検査結果を回答することとなった。この見直し以降、検査は、ウイルスグループのみで対応する通常の形に戻った。夜間休日の対応はなくなったが、検査数が増加したのはこれ以降である。11月下旬のピーク時には、入院全例検査が継続しており、1日20検体の検査依頼があった。この時、基幹病院の小児科医に聞いたところ、入院患者数があまりにも多く既に全数の検査依頼はしていないと言うことであった。また、他の近隣他県の自治体に問い合わせても主管課の判断で、全数検査をしていないところがあった。多くの自治体は、厚生労働省への入院患者数の報告を、入院サーベイランス検査依頼数によって行っており、流行のピークとなった11月下旬には、厚生労働省による入院患者数全数把握は少なく見積もられた可能性がある。

9-2. PCRとウイルス分離

8月以降殆ど全てのインフルエンザは既に新型であった。この時点で、入院患者の検査結果を患者の治療方針に反映させる意義は殆ど無くなっていたと思われる。しかし、その後もインフルエンザ様疾患での入院患者全員のPCR検査は継続された。

専門家以外には理解され難いようだが、サーベイランスにおいて最も重要な目的である抗原性の変化、薬剤耐性、病原性

の変化を調べるには、生きたウイルスが必要である（表5：愛知県衛生研究所 皆川洋子所長が作成したものを改変）。これはウイルス分離（表6）によって初めて得られる。この事を正確に理解した上で、PCR検査とウイルス分離のバランスがとれた検査数の設定が必要である。11月の流行ピーク時まで入院全例のPCR検査が継続され、多くの地衛研ではウイルスの分離、及びその解析を後回しにせざるを得ない状況が起こっていたと思われる。この点については、地方衛生研究所全国協議会感染症対策部会長を平成21年6月から引き継いだ筆者にも責任の一端はあると思っている。今後、地衛研、感染研、厚生労働省が適切な時期に検査のあり方について協議する場が必要であると思われる。

10. その他

10-1. 所長の講演など

- 5月26日 山口県感染症解析評価小委員会 「感染症との戦い 新型インフルエンザ」
- 8月3日 鳥取県衛生環境研究所 「新型インフルエンザ —感染症との戦い—」
- 8月18日 宇部環境保健所 「新型インフルエンザ対策」
- 8月26日 山口県保健所長会 「新型インフルエンザ —感染症との戦い—」
- 8月28日 山口県行政薬剤師会 「新型インフルエンザ —感染症との戦い—」

11月3日 山口県小児保健研究会
「新型インフルエンザA/H1N1新型インフルエンザ感染症の基礎知識」

11月12日 新型インフルエンザ対策連絡協議会 宇部環境保健所主催 「新型インフルエンザ流行状況について」

12月9日 宇部興産中央病院教育講演
「新型インフルエンザ対策」

1月28日 新型インフルエンザ対策連絡協議会 宇部環境保健所主催
「山口県における新型インフルエンザウイルスサーベイランス」

10-2. 出席会議

- 6月2日 山口県新型インフルエンザ危機管理対策本部（本部長：知事）第3回開催
- 5月20日 臨時保健所長会議
県庁健康福祉部第3号会議室
- 6月22日 臨時保健所長会議
県庁健康福祉部第3号会議室
- 8月25日 臨時保健所長会議
県庁健康福祉部第3号会議室
- 9月14日 臨時保健所長会議
県庁健康福祉部第3号会議室
- 9月16日 第1回山口県新型インフルエンザ対策協議会（所用にて欠席）

10月21日 第2回山口県新型インフルエンザ対策協議会（所用にて欠席）

D. 考察

1. 発生後1週間における地衛研（地衛研）の対応

2009年4月24日にメキシコでの発生が報道された豚由来新型インフルエンザは、想定されていた鳥由来のH5N1インフルエンザウイルスとは異なっていたため、準備していた試薬に変更が必要であった。感染研の努力により新たな検査試薬の開発と配布が速やかに行われ、5月2日には全国の地衛研で検査体制が整った。しかし、それ以前にも多くの地衛研で検査依頼に対応する必要があった。発生初期のパニックの中で、検査法の確立していない検査を行う事は、検査担当職員にとって大きな心理的負担となった。今後、感染研と地衛研、地衛研間の情報交換を強化し、発生直後に、初期の対応を協議する仕組みを構築する事などが検討されるべきである。

2. 感染研による検査法の統一

平成20年8月の感染研による研修の後H5N1の検査法に関する統一がなされた。この意義は極めて大きい。この時は、各地衛研において試薬、primer, real time PCR probeを注文することとなっており対応は各地衛研に任されていた。今回、新型インフルエンザ(A/H1N1)発生においては、厚労省、感染研の英断により、直ちに感染研から検査試薬が配布されたことにより、全国における検査法が統一された。各地衛研は、独立した機関であ

るが、今後パンデミックインフルエンザのような国家的健康危機においては、統一した検査法を行う事によって全国における統一した確定診断がなされるべきであり、この事は公衆衛生対策上極めて重要である。今後、地衛研が法制化されれば、より確実に統一的検査法が保証されると考えられる。

3. 退院時陰性確認検査

国内患者発生後も、非蔓延地域においては感染拡大防止のための措置入院が行われた。この際、患者回復後の退院基準として、リアルタイムPCR検査によりウイルスRNAの陰性を、24時間をあけて2回確認することが義務づけられた。この退院時における陰性確認については、今後検討が必要である。

4. PCR検査に重点を置いたサーベイランス体制

全国の地衛研で行われた新型インフルエンザのPCR検査数は、11月後半時点で調査を行った結果約17,000件であった。多くの地衛研のウイルス検査担当職員数は3名前後であり、多数のPCR検査依頼は、流行拡大期におけるウイルス分離、及びその性状解析を難しくしたと思われる。抗原性、病原性、薬剤耐性の変化を知るためにはウイルス分離が不可欠であり、PCR検査とウイルス分離の適切なバランスを保つためには、PCR検査対象を流行状況に応じて変更し、PCR検査件数を適切に制御していく仕組みを構築する必要がある。そのためには、現場である地衛研から、感染研、厚労省への情

報のフィードバック経路を構築する必要がある。

5. 病原性の見極めと報道

今回の新型インフルエンザについては、発生以前の豚からヒトへの散発的感染例が軽症であったことと、ウイルスのゲノム配列が、これまで知られている病原性をもたらす配列の多くを持っておらず、特に PB1-F2 遺伝子の N 末端に近いところに停止コドンが存在し、機能しないと考えられること等から、Mount Sinai 医科大学の Peter Palese らウイルス学者は、早くからウイルスの病原性の低さを指摘していた (Science Vol. 324 22 May, 2009)。メキシコにおける 5 月の確定例 5,337 人中 97 人の死亡が報告されるなど初期の混乱のなかでその病原性を正確に予測することが困難であった事は想像に難くないが、国は現地に調査団を派遣するなど情報収集を行った上で冷静な対応を促す努力が必要だったと思われる。発生初期においては、検査を行っていること自体が全国に報道されるなど、異常なほどの過熱報道が、現場の対策を困難にしたことは、改善されることが望まれる。

6. 地衛研の機能強化

患者発生初期における確定診断の責任は極めて重い。検査結果が、感染拡大防止策に反映され社会・経済全体に大きな影響を与えるからである。検査法が統一されていない初期においては特に科学的知識、技術を持った職員を必要とする。また、リアルタイム PCR による診断基準は決められているが、時には PCR シグナ

ルの強度だけでなく、疫学的情報も加味して最終判断を下さなければならない。地衛研がこの責任を担うためには感染症、分子生物学、疫学の知識を持つ技術職、管理職の配置が必須であり、特に所長には保健所長と同等の研修の充実、法律による資格等の制定が望まれる。

E. 結論

1. 法整備等による地衛研の機能強化が望まれる。
2. 地衛研の検査に関わる厚生労働省通知等の立案に感染研、地衛研の意見を取り入れる仕組みが必要である。
3. 感染研から地衛研への検査試薬配布を前提として、地衛研で統一した検査法で検査を行う事のコンセンサスの形成が重要である。

F. 研究発表

1. 学会発表
 - 1) 新型インフルエンザ A(H1N1)感染症の基礎知識 平成 21 年 11 月 3 日 山口県小児保健研究会 特別講演 山口県宇部市 山口大学医学部
2. 論文発表
 - 1) Characteristics of pandemic H1N1 influenza viral infection in atopic individuals submitted.
Hasegawa S., Hirano R., Hashimoto K., Haneda Y., Shirabe K., and Ichiyama T.

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