

**IV. 22年度の課題**

- (1) 海外（ドイツ、イタリア等）のシステムをモデルに、国内患者発生時の病院、保健所、検査、患者輸送などの連携チームを作り、一類感染症のみならず、新型インフルエンザ等の新興・再興感染症アウトブレイク時の診療システム・医療連携体制を整え、国内に広める。
- (2) 完成した一類感染症ガイドラインを元に、①一類感染症を担当予定の医療来何での専門家に本マニュアルを検討してもらう。②実際の医療機関での対応の可能性を検討する。
- (3) 輸入感染症講習会、国際感染症セミナー、専門家講習会などの継続・拡充を図り専門家養成に貢献する。
- (4) 一類感染症及び輸入感染症、新興・再興感染症の世界的な流行の把握、情報の収集、及び必要な診療体制の提言など、それらの感染症に対する医療従事者らへ疑問に答えられるサポート体制を整える。
- (5) フィロウイルス感染症の診断と治療に対応するための、臨床医に対するアルゴリズムの作成をする。
- (6) e-medicine を用いたテレビ会議システムを利用して、海外及び国内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。
- (7) e-medicine の設置を拡充し、感染症ネットワークの拡大を図り、情報共有システムについて検討する。
- (8) 新型インフルエンザについての国際的な総括を行い、次の流行（第2波）あるいは将来の新たなインフルエンザ・パンデミックに備える。
- (9) 一類感染症の地域医療連携システムを基盤として、新型インフルエンザを含めた新興・再興感染症に対する医療連携システムを提言、実践化を図る。

**V. 行政施策への貢献の可能性**

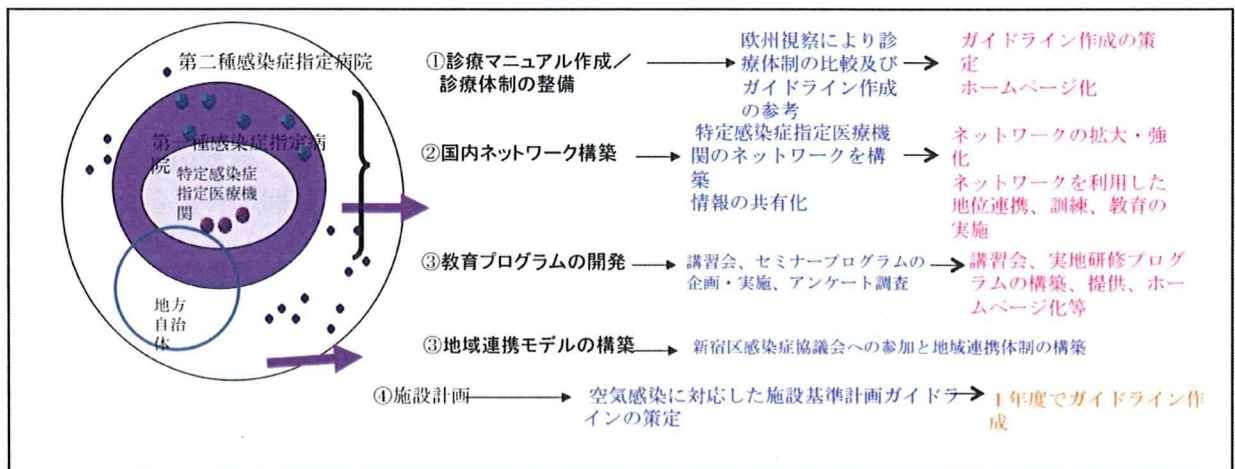
- (1) 一類感染症診療のためのガイドラインを作成
- (2) 一類感染症及び新型インフルエンザや他の新興・再興感染症の国内アウトブレイク時に備えた診療体制を検討、提言が可能
- (3) 第一種感染症指定医療機関及び感染症が専門でない医療機関への支援体制の整備
- (4) 一類感染症等を利用したバイオテロ及び新型インフルエンザなどの国内発生時に迅速に症例についての検討を行うと共に、情報の共有を図ることで、行政対応の支援体制に貢

**VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

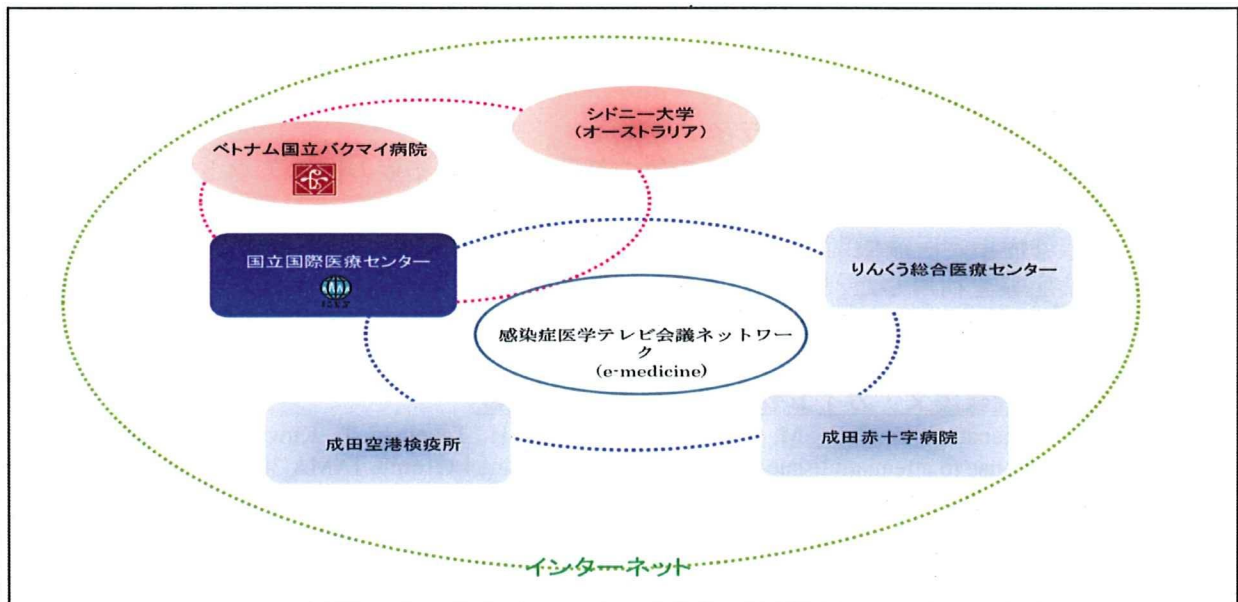
- (1) Saito T, Fujii T, Kanatani Y, Saijo M, Morikawa S, Yokote H, Takeuchi T, Kuwabara N. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. JAMA 301:1025-1033, 2009
- (2) Iizuka I, Saijo M, Shiota T, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Hasegawa H, Sakai K, Fukushi S, Mizutani T, Ogawa M, Nakauchi M, Kurane I, Mizuguchi M, Morikawa S. Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. Journal of Medical Virology 80:1102-1108, 2009
- (3) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Iizuka I, Shiota T, Sakai K, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in nonhuman primates. Journal of General Virology 90:2266-2271, 2009
- (4) Nakauchi M, Fukushi S, Saijo M, Mizutani T, Ure AE, Romonowski V, Kurane I, Morikawa S. Characterization of monoclonal antibodies to Junin virus nucleocapsid protein and application to the diagnosis of hemorrhagic fever caused by South American arenaviruses. Clinical and Vaccine Immunology 16:1132-1138, 2009
- (5) Saijo M. Emerging and re-emerging infection threats to society (Review). Journal of Disaster Research 4:291-297, 2009
- (6) Saijo M, Morikawa S, Kurane I. Diagnostic systems for viral hemorrhagic fevers and emerging viral infections prepared in the National Institute of Infectious Diseases (Review). Journal of Disaster Research 4:315-321, 2009
- (7) Morimoto K, Saijo M. Imported rabies cases and preparedness for rabies in Japan (Review). Journal of Disaster Research 4:346-357, 2009

**Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等**

研究の全体図



第一種感染症指定医療機関の情報共有システム (H21年度) 全体構成



**○研究代表者の研究歴等****・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

マニトバ大学（カナダ）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（東京大学医学部教授）

可部順三郎（元国立国際医療センター呼吸器科医長）

**・主な研究課題**

- ・ 高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）の疫学臨床研究
- ・ ベトナムにおける新興呼吸器感染症の研究と研究研修
- ・ 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾患治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究
- ・ 感染制御法の普及に関する研究
- ・ 我が国におけるオセルタミビル耐性ウイルスによるインフルエンザの現状把握と抗インフルエンザ
- ・ 海外拠点を利用した呼吸器疾患及び呼吸器感染症の臨床疫学研究
- ・ 秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果に関する研薬の適正使用に関する研究
- ・ 感染症の診療録（スペイン風邪）の保存に関する研究

**・これまでの研究実績**

- (1) 工藤宏一郎.喘息治療とH5N1感染-Early Interventionの提言.アレルギー58(2):97-102,2009.
- (2) Nguyen DH, Nguyen HH, Nguyen TV, Nguyen TM, Trinh TM, Nguyen QT, Van Dinh T, Shimbo T, Takahashi Y, Kato Y, Kawana A, Akita S, Kudo K. Human infection with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in northern Vietnam, 2004-2005. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(1):19-23.
- (3) 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.日本医師会雑誌 137(10):2059-2063,2009.
- (4) 工藤宏一郎,泉信有,秋山徹,新保卓郎,間辺利江.新型インフルエンザに備えて-ベトナムでの鳥インフルエンザ（H5N1）への臨床的対応の経験から.中国・日本化学最前線-研究の現場から,独立行政法人科学技術振興機構(JST)中国総合研究センター 2009;307-311.
- (5) Mizuno Y, Kato Y, Kudo K, Kano S. First case of treatment failure of artemether-lumefantrine in a Japanese traveler with imported falciparum malaria. *Jpn J Infect Dis* 62(2):139-142, 2009.
- (6) Liem NT, Nakajima N, Phat LP, Sato Y, Thach HN, Hung PV, San LT, Katano H, Kumasawa 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 Dis* 61: 157-160,2008
- (7) Akihiko Kawana, Goh Naka, Yuji Fujikura, Yasuyuki Kato, Yasutaka Mizuno, Tatsuya Kondo, Koichiro Kudo. Influenza outbreak in the Japanese Armed Forces in 1918~1920 from the medical charts of the Spanish flu Eera. *Emerging Infectious Diseases*.13; 590-593. 2007
- (8) Yasutaka Mizuno, Shigeyuki Kano, Mitsuyoshi Urashima, Ikumi Genka, Shuzo Kanagawa, Koichiro Kudo. Simultaneous vaccination in Japanese travelers. *Travel Medicine and Infectious Diseases* 2007; 5; 85-9.

厚生労働省科学研究費補助金(新型コロナウイルス等新興・再興感染症研究事業)

## 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

代表研究者

工藤 宏一郎 国際疾病センター長  
国立国際医療センター 国際疾病センター長

## 平成21年度 研究の目的・課題と構成メンバー

- わが国における一類感染症患者発生時の臨床的対応の向上を図ることを目的とする。

工藤 宏一郎 (国立国際医療センター 国際疾病センター長)  
統括及び診療体制の国際比較研究

立川 夏夫 (横浜国立大学市民病院・感染症科部長)  
一類感染症の診療及び感染管理ガイドラインの作成

西條 政幸 (国立感染症研究所 ウイルス第一部長)  
一類感染症(薬い)患者発生時の診断および病態把握のための検査マニュアル作成

泉 信有 (国立国際医療センター 国際疾病センター 特別疾病征圧班班長)

玉置 俊治 (りんくう総合医療センター 市立泉佐野病院 副院長)

野口 博史 (成田赤十字病院 感染症科部長)  
一類感染症指定医療機関の情報共有システムの開発

高崎 仁 (国立国際医療センター 国際疾病センター / 呼吸器科)  
一類患者発生時の広域連携モデルの構築  
一類感染症(新型コロナウイルスを含む)対応のための実践研修プログラムの構築

## 診療体制の国際比較研究

工藤 宏一郎 (国立国際医療センター)  
加藤 康幸 (国立国際医療センター)

- 平成20年度：欧州の診療体制調査
  - 高度隔離施設を持つゲーテ大学病院(フランクフルト・ドイツ)と国立スハラツァーニ国立感染症研究所(ローマ・イタリア)を視察
  - 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
  - 隔離と集中治療の提供を前提に診療体制、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

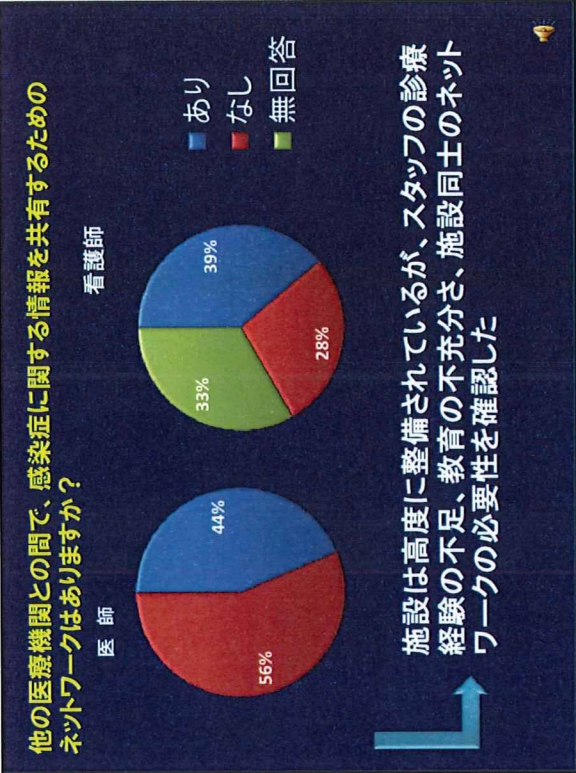
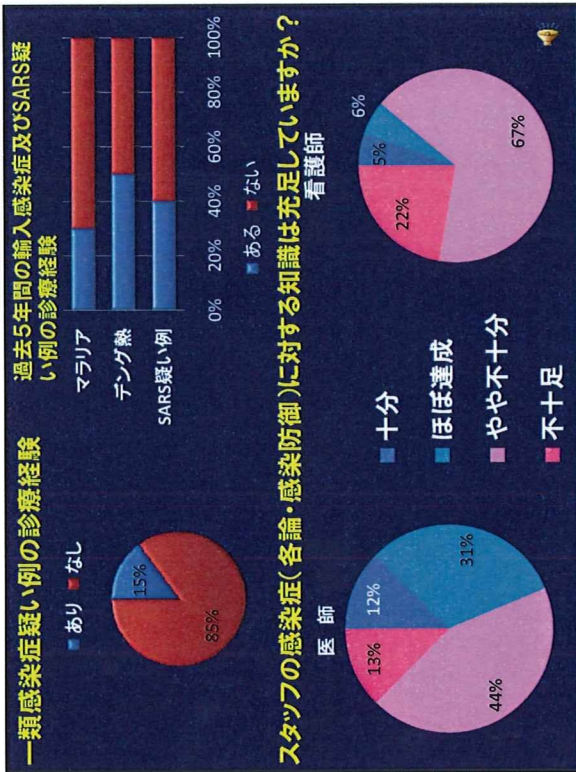
- 平成21年度：国内診療体制の調査
  - 第1種感染症指定医療機関 アンケート調査
  - 第1種感染症指定医療機関 訪問調査

## 第1種感染症指定医療機関アンケート調査

- アンケート配布先 第1種感染症指定医療機関 32件
- アンケート回答機関数 20件(回収率62.5%)
- 職種別回答者数
  - 施設長 1名
  - 実務担当医師 16名
  - 実務担当看護師 17名
  - その他 1名



施設面において充足していると思うか



### 一類感染症の診療及び感染管理ガイドラインの作成

立川夏夫 (横浜市民病院)

#### 1類感染症対策マニュアル作成にあたり:

- 1類感染症対応病院には既にマニュアルが存在
- 1類感染症患者が、必ずしも、1類感染症対応病院に入院しない
- 病院全体が1類感染症に対応していない (感染症病棟(病室)のみ)
- 病院スタッフ全員が1類感染症に熟知しているわけではない

↓

- どのような病院構造にも対応可能であること
- どのような病院の部分も使用可能であること
- 感染管理に不慣れた病院スタッフも、感染管理の遵守が容易であること
- 患者、患者家族にも感染管理の遵守が容易であること

Zoning PPEの数値化

### Zoning PPEの数値化

気流管理	例	感染予防対策
レッド	該当患者の病室	接触/飛沫/空気
イエロー	通常の病院空間	標準
オレンジ	不在	前室 接触
ブルー	不在	ナースステーション なし

- 手袋(注:1枚着用と2枚着用の場合がある)
- マスク(注:外科用マスクとN95マスクがある)
- ヘッドカバー
- ガウン
- エプロン
- ゴーグル
- フェイスシールド
- 長靴またはシューズカバー

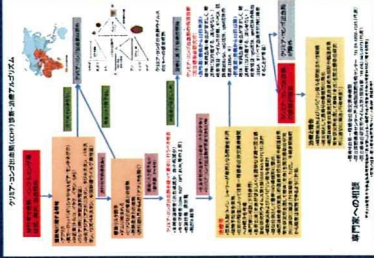
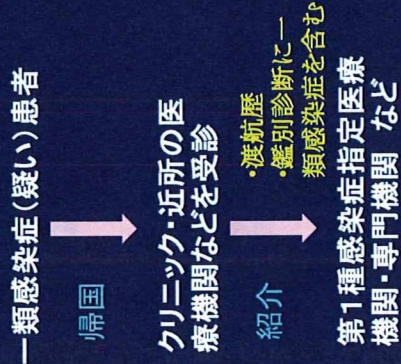
8-PPE(または8-PPPE-N95) 上記7種類全部  
 3-PPE(または3-PPPE-N95) 手袋+マスク+ガウン  
 1-PPE(または1-PPPE-N95) マスク

色分類、数値化などで、実際に起きた時の現場の混乱、簡易ミスなどを軽減・防止

## 一類感染症(疑い)患者発生時の診断および病態把握のための検査マニュアル作成

西條政幸 (国立感染症研究所)

### 診断・治療のアルゴリズム

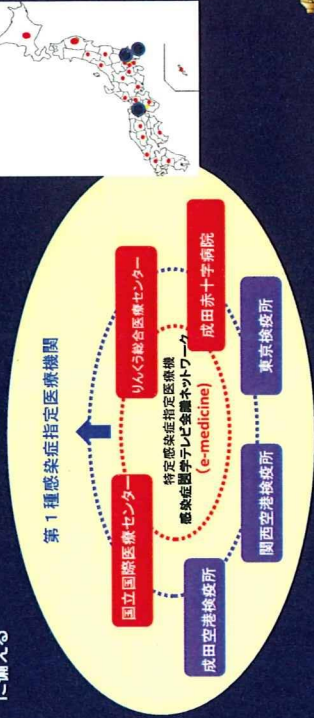


## 一類感染症指定医療機関の情報共有システムの開発

基地局: 泉 信有 (国立国際医療センター)  
西日本: 玉置 俊治 (りんくう総合医療センター)  
東日本: 野口 博史 (成田赤十字病院)

・インターネット回線を紹介した医学TV会議システム、一類指定医療機関間の情報共有システム

・診療記録のない一類感染症につき、臨床情報を共有して新興感染症の国内発生時に備える



## 医学TVカンファランスを利用した共同医学会議 平成21年度 主な実績

4月6日、7日

- テーマ: クリミア・コンゴ出血熱疑い症例のコンサルテーション
- 参加: りんくう医療センター  
国立国際医療センター

8月27日

- テーマ: 新型インフルエンザの症例報告・国際検討会議
- 参加: バグマイ病院 (ベトナム、ハノイ)  
シドニー大学 (オーストラリア、シドニー)  
りんくう医療センター (大阪)  
国立国際医療センター (東京)

3月 (予定)

- テーマ: 一類感染症疑い患者発生時のシミュレーションカンファランス
- 参加: 成田空港検疫所  
東京空港検疫所  
国立国際医療センター  
りんくう医療センター

## 一類感染症の患者発生時の

## 広域連携モデルの構築

高崎 仁 (国立国際医療センター)

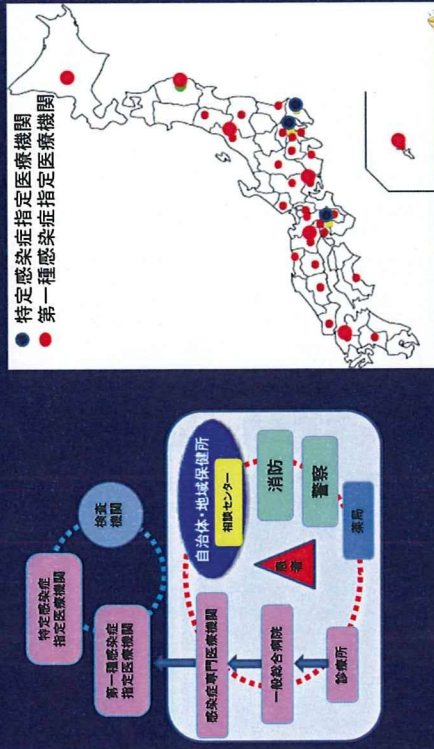
### 【目的】

一類感染症の患者発生時に備えた広域連携体制の構築

### 【方法】

一類感染症診療に必要な各項目(マリアを含む熱帯病の鑑別と治療、施設ハードでの充実、マンパワーの充実、トレーニングの充実、ネットワークの充実)について、現行の第一種感染症指定医療機関の現状、達成度を評価し、これをもとに総合感染症対策連携モデルを構築、提案する。

## 一類感染症の広域医療連携モデル



## 課題

- ・ 現場に有用なリアルタイムの情報提供 → ホームページの活用
- ・ ガイドライン、マニュアル 等、実践的情報の提供
- ・ 研修・研究会などの実施、医師以外の医療従事者への教育・研修
- ・ 広域医療ネットワークの確立
- ・ 搬送手段の検討

## 平成21年度 新型インフルエンザ等新興・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対象者の特性（ハイリスク集団）によって異なる。
- (2) 交絡因子を考慮した研究が少なく、インフルエンザワクチンの有効性が不明確。
- (3) 百日咳ワクチンの有効性に関し、接種回数、基礎疾患、暴露機会などの影響は不明。
- (4) 肺炎は基礎疾患の影響を受け易いため、肺炎球菌ワクチンの有効性が不安定。
- (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未整備。  
【厚労省指示による追加研究】
- (6) パンデミック時の健康被害想定に関し、数学モデルによる推定値は現実性に乏しい。
- (7) ハイリスク集団における新型インフルエンザワクチンの免疫原性や有効性は不明。

## II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 主要ハイリスク集団について、インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性、関連因子を検討。
- (2) 多施設共同・症例対照研究により、百日咳ワクチンの有効性や関連因子を検討。
- (3) 多施設共同・症例対照研究により、高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性や関連因子を検討。
- (4) 呼吸器感染症の予防因子とリスク因子に関する指針を作成。  
【厚労省指示による追加研究】
- (5) モデルに依存することなく、過去の実態に即してパンデミック時の健康被害を推定。
- (6) 主要ハイリスク集団について、新型インフルエンザワクチンの免疫原性や有効性、副反応を調査。

## III. 2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）
    - ・各集団で得られた有効率：小学生 2,600 人(40-68%)、小学生 17,600 人(19%)、中学生 (22%)、腎透析患者(58%)。
    - ・各集団で得られた免疫原性：重症心身障害者（Seroprotection rate: 69-95%）、高齢者における Seroconversion に対する OR は、日常生活自立度 B・C で 0.25、血清総蛋白低値で 0.52。その他、血液疾患患者、神経筋疾患患者などで検討中。



- ・米国 ACIP 勧告 2008・2009 年版を翻訳し、（財）日本公衆衛生協会より出版。
  - ・住民基本台帳から無作為抽出した 600 人について Health belief model により解析したところ、疾病特性とワクチン有効性の情報提供が接種率向上に有効。
  - ・高齢者施設(469 施設)の調査では、83%の施設が入所者の 90%以上に接種。50%が接種費用を全額負担。
- (2) 百日咳分科会（岡田、中野、吉田、大藤、原、伊藤）
- ・ワクチン有効性と発症関連要因を検討するため、多施設共同・症例対照研究（対照2例はBest-friend methodにより選択）の実施要綱、質問票、説明文書を作成。福岡と三重でパイロットスタディーに着手、14セット登録。
  - ・K大学集団発生事例でワクチン有効性を調査（有効率64-81%）。
  - ・H大学集団発生事例ではワクチン有効性を検出できず。
- (3) 高齢者肺炎分科会（鈴木、鷺尾、小島原、池松）
- ・インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を検討するため、多施設共同・症例対照研究（対照は呼吸器科1例、呼吸器科以外の診療科1例の計2例）の実施要綱、質問票、説明文書を作成。福岡と愛知でパイロットスタディーに着手、6セット登録。
  - ・某施設入所高齢者で、肺炎発症者と非発症者の肺炎球菌ワクチン接種率は83%対12%。
- (4) 費用対効果分科会（星、廣田）
- ・63 自治体で実態調査。実施開始後 6 年間の平均接種率は、17→6→3→3→5%と減少。自治体の接種費用助成額は平均 3,244 円、自己負担額は平均 3,834 円。
- (5) 微生物検索・病原診断分科会（加瀬、岡田、小島原）
- ・ライノウイルス、RS ウイルス等、呼吸器ウイルスを鑑別検出するための RT-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。
- 【厚労省指示による追加研究】
- (7) パンデミック時の健康被害：アジア・インフルエンザ流行の 2 ピークで、罹患者は同様であったが、死亡数は第 2 ピークで増加。集団生活者の罹患割合は 53-79%。
- (8) 新型インフルエンザワクチンの免疫原性・有効性をハイリスク者において調べるため、慢性肝炎・肝硬変患者、筋ジストロフィー患者、重症心身障害者、腎透析患者、妊婦など、14 グループ、計 1,500 人につき、ワクチン接種および副反応調査、血清採取を実施。

#### IV. 22 年度の課題

- (1) 神経筋疾患と血液疾患患者の免疫原性を最終解析。
- (2) 百日咳症例対照研究の参加施設を追加して本格実施、解析。
- (3) 高齢者肺炎症例対照研究の参加施設を追加して本格実施、解析。
- (4) 予防接種の費用対効果モデル、呼吸器感染症の予防因子とリスク因子の指針を完成。
- (5) 新型インフルエンザワクチンの免疫原性を詳細に解析し、接種回数の根拠を示す。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

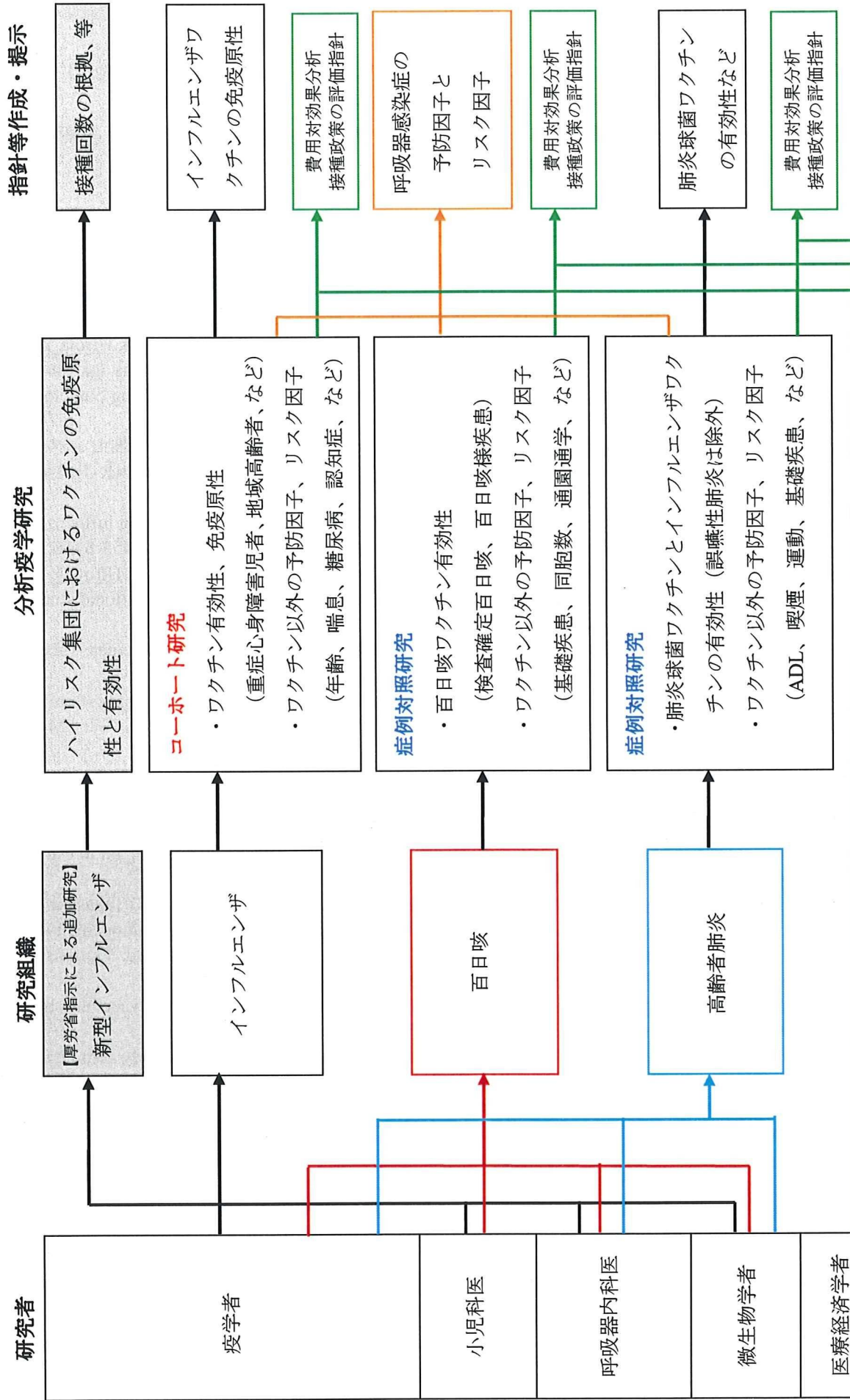
- (1) インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの免疫原性・有効性、接種の意義や優先接種、費用対効果に関する指針を作成する。

- (2) 百日咳ワクチンの有効性に関し、常時モニタリングや集団発生時緊急調査のモデルを提供する。
- (3) 高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性に関し、呼吸器内科領域で実施できる研究手法のモデルを提供する。
- (4) 異なる集団における新型インフルエンザワクチンの免疫原性や有効性を明らかにし、妥当な接種回数に関して結論を得る。

## 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・大藤さとこ (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 58(RR-8): 1-54, 2009.の翻訳)、(財)日本公衆衛生協会、東京、2009.
2. Ochiai H, Fujieda M, Ohfujii S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kamiya H, Hirota Y; for the Influenza Vaccine Epidemiology Study Group. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan-With special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* 27: 7031-5, 2009.
3. 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.
4. Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfujii S, and Maeda A.: Essential tools for assessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies: A Japanese perspective. *Vaccine* 26: 6455-6458, 2008.
5. Fukushima W, Hayashi Y, Mizuno Y, Suzuki K, Kase T, Ohfujii S, Fujieda M, Maeda A, Hirota Y. Selection bias in evaluating of influenza vaccine effectiveness: A lesson from an observational study of elderly nursing home residents. *Vaccine* 26: 6466-9, 2008.
6. Ozasa K; The effect of misclassification on evaluating the effectiveness of influenza vaccines. *Vaccine* 26: 6462-6465, 2008.
7. 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* 137: 124-130, 2009.
8. Mori M, Oura A, Ohnishi H, Washio M: Confounding in Evaluating the Effectiveness of Influenza Vaccine 6: 6459-6461, 2008.
9. Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Abd TT, Patel M, Orenstein WA, Parashar UD. A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis* 200(Suppl 1): S140-146, 2009.
10. Ohfujii 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.
11. Washio M, Oura A, Mori M: Ecological studies on influenza infection and the effect of vaccination : Their advantages and limitations. *Vaccine* 26: 6470-6472, 2008.
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* 26: 2700-2705, 2008.
13. Hara M, Sakamoto T, Tanaka K: Influenza vaccine effectiveness among elderly persons living in the community during the 2003-2004 season. *Vaccine* 26: 6477-80, 2008.
14. Sunagawa T: Global Alert and Response Against Emerging and Reemerging Infectious Diseases - an Overview-. *Global Environmental Research* 12: 63-67, 2008.
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. Kondo M, Hoshi SL, Okubo I. Does subsidy work? Price elasticity of demand for influenza vaccination among the elderly in Japan.. *Health Policy* 91: 269-76, 2009.

Ⅳ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等



**○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. 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: 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.
- \* Ambrosio 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.

厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

## 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

(略称:インフルエンザの分析疫学研究班)  
(H20-新興-一般-002)

研究代表者: 廣田良夫  
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

国立感染症研究所 10/01/26

## インフルエンザの分析疫学研究班 概要

研究班構成: 115人

顧問2、研究代表者1、研究分担者19、研究協力者80、共同研究者13、

疫学49、臨床47(小26、内19、産2)、ウイルス6、臨床薬理6、行政・他7

研究内容

- ① インフルエンザ
- ② 百日咳
- ③ 高齢者肺炎
- ④ 費用対効果
- ⑤ 微生物検索・病原診断
- ⑥ 指針等作成
- ⑦ 厚労省指示による追加研究

研究の方向性

- ① 疫学者、臨床家、微生物学者、臨床薬理学者などがタイアップ
- ② 感染症を研究する疫学者の裾野を拡げる
- ③ 臨床家、微生物学者、臨床薬理学者などが疫学に馴染む

## インフルエンザ分科会(1) ワクチン有効性

○ 福岡、2006/07シーズン、シーズン後に後ろ向き調査  
小学生 (46校、17,588人)、中学生 (17校、8,486人)

結果指標: ILI  
OR: 小学生 0.81 (0.76-0.87)、中学生 0.78 (0.68-0.90)

○ 土浦、2008/09シーズン、シーズン後に後ろ向き調査

小学生 (4校、2,601人)  
接種率: 1-3年生 63%、4-6年生53%  
接種群: 年齢↓、兄弟数↑

結果指標: 迅速診断陽性  
OR: A型に対し crude 1.10 (0.84-1.46) ⇒ adj 0.60 (0.39-0.92)

## インフルエンザ分科会(2) ワクチン有効性

○ 久留米、2006/07シーズン、シーズン中に前向き観察  
腎透析患者: 202人 (接種173、非接種 29)

結果指標: 迅速診断陽性  
OR = 0.42 (0.09-2.05)

○ 北海道、2007/08~09/10、3シーズン追跡  
毎シーズン後に後ろ向き調査

住民基本台帳で65歳以上85歳未満の住民を無作為抽出1,881人  
(2007年8月31日)

結果指標: ILI  
2007/08シーズン: OR = 1.23 (0.70-2.17)、流行小  
2008/09シーズン: 解析中  
2009/10シーズン: 調査準備中

### インフルエンザ分科会(3) ワクチン免疫原性

○ 佐賀、2007/08シーズン  
重症心身障害者98人、施設の保健医療従事者 158人

結果指標：接種前HI価 $\geq$ 1:40  
障害者のOR (vs. 保健医療従事者)  
A/Solomon Islands/3/06(H1N1) 0.64 (0.38-1.06)  
A/Hiroshima/52/05 (H3N2) 0.58 (0.27-1.25)  
B/Malaysia/2506/04 0.32 (0.19-0.55)  
すべてのワクチン株 0.55 (0.31-0.94)

結果指標：接種後HI価 $\geq$ 1:40  
障害者のOR (vs. 保健医療従事者)、接種前HI価調整  
A/Solomon Islands/3/06 (H1N1) 0.58 (0.29-1.17)  
A/Hiroshima/52/05 (H3N2) 0.93 (0.22-3.99)  
B/Malaysia/2506/04 0.50 (0.22-1.14)  
すべてのワクチン株 0.46 (0.25-0.85)

### インフルエンザ分科会(4) ワクチン免疫原性

○ 東京、2007/08シーズン  
施設入所高齢者203人(平均86.8歳)  
接種前HI価 $\geq$ 1:40 A(H1N1) 17%、A(H3N2) 39%、B 36%  
接種後HI価 $\geq$ 1:40 A(H1N1) 71%、A(H3N2) 60%、B 52%

結果指標：1株以上で接種後HI価 $\geq$ 1:40  
OR：日常生活自立度B・C (vs. A) 0.25 (0.07-0.69)  
BMI $<$ 8.5 + 体重減少 $\geq$ 5Kg 0.46 (0.24-0.88)  
%AC $<$ 80 0.45 (0.21-0.97)  
血清総蛋白 $<$ 6.5g/dL 0.52 (0.29-0.95)

○ 福岡、2008/09シーズン  
血液内科48人で免疫原性調査、解析中  
○ 大阪、2008/09シーズン  
神経内科687人でワクチン有効性調査、解析中

### インフルエンザ分科会(5) 接種動向、実態

○ 京都、2007  
住民基本台帳から無作為抽出した435世帯の1,330人中600人、

保健信念モデル、Health Belief Model(Beckerら)に基づき、  
ワクチン接種動向に及ぼす因子を調査

接種率を向上させるためには、  
> インフルエンザの罹患性や深刻さを強く認識できる情報とワクチン有効性の情報を、対象者が日常的に接する情報源(医療機関や町役場)から強く発信する  
> 高齢者では接種行動を起こす時の直接的阻害因子を除去する

○ 愛知、2008  
高齢者施設469施設  
> 85%の施設で看介護職員の接種率90%以上  
> 53%の施設が看介護職員の接種費用を全額補助

### 百日咳分科会(1)

○ 多施設共同・症例対照研究  
百日咳ワクチンの有効性と百日咳り患の関連因子を検討  
症例設定(20歳未満)：臨床的百日咳、医師による百日咳診断検査所見(菌分離、LAMIP法、抗体価)  
対照設定：性、年齢が対応する友人2人 Best friend method

検討項目：  
性、年齢、基礎疾患、DPTワクチン接種、出生状況、母乳栄養、通園・通学・通勤、受動喫煙、など

平成20年12月～平成21年4月：倫理審査の承認  
大阪市立大学、国立病院機構・福岡病院、同・三重病院

平成21年5月～：  
福岡病院、三重病院にてパイロット調査、現在14セット

### 百日咳分科会 (2)

- K大学集団発生事例 (2007)  
対象511人、後ろ向き調査  
(確定例11、可能性例20、疑い例35)  
DPT3回以上の接種歴のOR  
結果指標: 確定例+可能性例 0.19 (0.04-0.83)  
確定例+可能性例 +疑い例 0.36 (0.11-1.20)
- H大学集団発生事例 (2008)  
対象30、後ろ向き調査、(可能性例と疑い例8)  
DPT3回以上の接種歴の有効性  
検出できず OR=1.75 (1.74-11.64)
- A県小学校集団発生事例 (2008) 解析中

### 高齢者肺炎分科会 (1)

- 多施設共同・症例対照研究  
肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性、及び肺炎り患の関連因子を検討  
症例設定 (65歳以上): 医師による診断  
対照設定: 症例と同一機関受診患者で性、年齢が対応  
(呼吸器科1人、呼吸器科以外の診療科1人)  
検討項目: 性、年齢、基礎疾患、ADL、喫煙、飲酒、など  
平成20年12月～平成21年4月: 倫理審査の承認  
大阪市立大学、聖マリア病院(福岡)、かいせい病院(名古屋)  
平成21年5月～:  
聖マリア病院、かいせい病院にてパイロット調査  
現在18セット

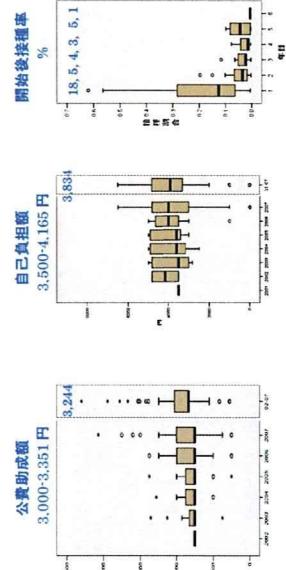
### 高齢者肺炎分科会 (2)

- 福岡、2008/09シーズン、後ろ向き調査  
高齢者施設入所者76人  
肺炎球菌ワクチン: 接種36人、非接種40人  
インフルエンザワクチン: 接種73人、非接種3人  
インフルエンザ様疾患、肺炎、入院、死亡に差を認めず
- 福岡県、2007/08シーズン、横断調査  
全高齢者施設 746施設  
特別養護老人(157)、養老老人(35)、老人保健施設(115)、軽費老人(87)  
入所者の90%以上にインフルエンザワクチン接種 89.83, 76.61%  
入所者に肺炎球菌ワクチンの接種者がいる 34, 11.24, 21%  
入所者に肺炎球菌ワクチンの接種をすすめている 23, 0.19, 10%

### 費用対効果分科会

高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種の費用効果分析の先行調査として、公費助成接種の経験を有する自治体に対して調査

2007年までに高齢者に対する公費助成を実施した63自治体



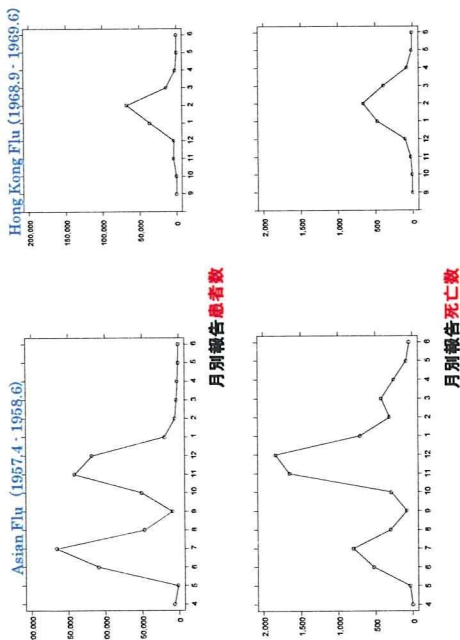
微生物検索・病原診断分科会

呼吸器系ウイルスの検索・病原診断に関するアドバイス  
 班員が採取する検体について、インフルエンザウイルス分離  
 新型インフルエンザ検体のRT-PCR検査

指針等作成分科会

- > インフルエンザワクチンの免疫原性(乳幼児、リウマチ患者、など)
- > 肺炎球菌ワクチン接種の意義、予防効果、免疫原性
- > 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
- > 呼吸器感染症の予防因子とリスク因子のまとめ

厚労省指示による追加研究: ハンデミック時の健康被害



厚労省指示による追加研究

○ 新型インフルエンザワクチンの免疫原性・有効性

- ①慢性肝炎・肝硬変患者
- ②筋ジストロフィー患者
- ③重症心身障害者
- ④腎透析患者
- ⑤免疫抑制療法中の慢性関節リウマチ
- ⑥糖尿病患者
- ⑦血液疾患
- ⑧妊婦
- ⑨0,1,2,3歳児
- ⑩脳卒中後遺症高齢者
- ⑪脳卒中後遺症嚥下きり高齢者
- ⑫1-5歳児と小児科保健医療従事者
- ⑬中高生
- ⑭健康成人

合計 2,110人に接種、HI価測定 7,500検体、PCR 800検体

厚労省指示による追加研究

○ 中高生の接種回数決定  
 小児科診療所 12、中学生 56、高校生 45

接種前抗体価	N	罹患率 n (%)	保有率 n (%)	幾何平均抗体価		Law of initial value
				接種前	接種後	
<1:10	34	31 (91)	30 (88)	5	128	25.6 (P=0.000)
1:10-1:20	15	14 (93)	14 (93)	13	184	14.8 (P=0.000)
≥1:40	7	3 (43)	7 (100)	72	200	4.0 (P=0.083)
						(P=0.286)
<b>高校生</b>						
<1:10	23	21 (91)	18 (78)	5	99	19.8 (P=0.000)
1:10-1:20	8	7 (88)	8 (100)	14	147	10.4 (P=0.008)
≥1:40	14	4 (29)	14 (100)	98	205	2.1 (P=0.008)
						(P=0.022)



## 平成 21 年度 新型インフルエンザ等新興・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-003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) 現在日本国内で流行しているウイルス株の病原性が明らかでなく、もしウイルスが弱毒化しているとすればそのメカニズムが明らかでない。
- (3) ワクチン接種による抗体保有と自然感染による抗体保有の状況が明らかでなく、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（日脳）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脳ウイルスの感染状況が明らかではない。特に、ヒトの住環境で生活するイヌやネコなどの愛玩動物における抗体調査は重要である。
- (6) 日本脳炎ウイルスの越冬の状況は依然解明および証明されていない。

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) 日脳不活化ワクチン接種者の日脳ウイルス感染を確認するための NS1 抗体 ELISA キットの開発、その結果、大量の検体の非構造蛋白である NS1 抗体測定が可能となる。
- (2) NS1 抗体 ELISA キットを用いた抗体調査およびワクチン未接種者の中和抗体価陽性率から、日脳ウイルスの年間自然感染率を算出する。
- (3) 病原体の特定されない無菌性髄膜炎症例の髄液から、日脳ウイルス遺伝子を検出し、日脳ウイルス感染による無菌性髄膜炎の実態を把握する。
- (4) 原因不明の急性脳炎に対して、日脳抗体陽性のガンマグロブリン製剤を投与された症例を検討し、血清抗体価への影響を検討する。
- (5) ブタやイノシシから日脳ウイルスを分離し、その性状を解析し、ワクチン行政に貢献する。
- (6) ヒトの住環境で生活するイヌやネコなどの愛玩動物における JEV 感染状況を調査し、ヒトの感染リスクを明らかにする。

**III. 2年間の研究成果**

・研究代表者（高崎智彦）

- (1) 兵庫県のイノシシの日脳抗体保有率の調査およびイノシシから日脳ウイルスを分離した。この分離ウイルスは、現行日脳ワクチンによって誘導された抗体により感染防御された。
- (2) 原因不明の無菌性髄膜炎症例の日脳抗体を測定し、日脳ウイルス感染例を 2 例確認した。
- (3) 国内産のガンマグロブリン製剤は日脳抗体を陽性であることを確認した。

・研究分担者（小西英二）

- (1) 抗 JEV NS1 抗体測定法を従来の蛍光抗体法、酵素抗体法から、ELISA 法に改良した。
- (2) NS1 抗体 ELISA キットを用いた抗体調査および中和抗体価陽性率から、2004 年～2008 年における熊本県および 2004 年～2006 年における東京都での年間自然感染率は、両県とも平均 2～3%であった。

・研究分担者（倉根一郎）

- (1) 日脳ウイルス遺伝子 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。
- (2) 近年本邦で分離された日脳ウイルスの病原性を感染性クローンを用いて解析した（論文 3）。

・研究分担者（前田 健）

- (1) アライグマ、タヌキ、イノシシにおける日脳ウイルスの感染状況を調査した結果、これらの動物に高い抗体陽性率が観察された。

(2) イヌの日脳抗体について都市部、住宅地、農村部で飼育されているイヌの抗体保有率を比較した結果、都市部でも全国平均 23.9%の陽性率であった。室内飼育犬では全国平均で 8.1%の陽性があった。沖縄県の飼育犬調査を地域に分けて実施した結果、南部では 5.9%であったのに対し、北部では 72%が陽性であり、地域で異なることが示された。地域別調査は重要であることが確認された。

・研究分担者(脇口 宏)

(1) 急性脳炎発症後、ガンマグロブリン製剤を投与された症例の日脳抗体価を検討した結果、中和抗体価が陰性から、40 倍まで上昇した。病初期の日脳抗体陰性症例では誤判定の可能性があると明らかとなった。

(2) 無菌性髄膜炎症例の日脳抗体検索の結果、2009 年に 1 歳 9 ヶ月児の日本脳炎（無菌性髄膜炎）症例を確認した。

・研究分担者(原田誠也)

(1) 熊本県における日脳自然感染率を把握するため、感染症流行予測調査事業のインフルエンザ感受性調査で 2005 年に採取し、保存されていたヒト血清 225 検体と 2009 年に採取したヒト血清 276 検体について、50%プラーク減少法で JEV 中和抗体の測定を行った。2004 年度～2008 年度間に年代別に採取したヒト血清 1226 検体および 2009 年分 276 検体に関して小西らの開発した NS1 抗体 ELISA 法を用いて測定し、自然感染率を検討した。

(2) 2008-09 年の夏季のブタ血清各 180 検体からウイルス分離を行った結果、2008 年は 1 株、2009 年は 5 株 JEV を分離した。

(3) 2009 年 8 月の無菌性髄膜炎日脳症例（未届）が熊本県下に存在することを確認した。

・研究分担者（田部井由紀子）

(1) 2004 年～2006 年に採取された都民の血清を用いて、NS1 抗体価および中和抗体価を測定し、日脳ウイルスの自然感染率を明らかにした。

(2) 2004 年～2006 年に都内病院において脳炎・脳症、髄膜炎および脊髄炎と診断された患者の髄液を調査対象として、日脳ウイルス感染の有無を調査した結果、調査した髄液全てで日脳ウイルス遺伝子は検出されなかった。

・研究分担者(寺田喜平)

(1) 豚飼育数の多い岡山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。ワクチン接種歴と抗体検査から 2 群における不顕性感染率を比較し日脳ウイルスに感染するリスクについて調査した。また、2009 年はワクチン接種者に関して NS1 抗体 ELISA キットを用いて不顕性感染率を算出した。

・研究分担者（竹上 勉）

(1) 石川県下の野外蚊を採集し、JEV 分離を行った。2008 年及び 2009 年に採集されたコガタアカイエカは 990 匹及び 1,366 匹であった。RT-PCR による解析で陽性あるいは擬陽性となったサンプルは 12 サンプルであったが、ウイルスは分離されていない。

(2) JEV 分離株（遺伝子タイプ 1 型および 3 型）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たところ、IFN 経路遺伝子発現に細胞間の特性、ウイルス株間での差異がみられることを明らかにした。

・研究分担者（森田公一）

(1) 長崎県下のイノシシの日脳ウイルス感染状況を調査し、ウイルス分離を試みた。

(2) 分子疫学的手法を用いて東南アジアと日本の分離株の遺伝子配列を比較検討し、日本脳炎ウイルスの東南アジアからの移動の可能性を見出した。

・研究分担者(多屋馨子)

(1) 1999 年 4 月の感染症法改正以降、2009 年 12 月までの日脳患者は全国で 61 例の発生がみられ、中国・四国・九州地方での発生は約 8 割（47 例）を占めている。感染症流行予測調査事業で実施している日脳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 年の日脳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。

(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。同様の株を用いた過去の結果と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。

**IV. 22年度の課題**

- (1) 確立した NS1 抗体 ELISA 法が広く利用できるように、プロトコルを作成し、地方衛生研究所に技術移転する。そして日脳ウイルス不顕性感染率調査の本年患者の発生した大阪府に拡大する。
- (2) 日本脳炎の増幅動物である可能性のあるコウモリの日脳ウイルスの感染状況を調査する。
- (3) イヌ用の日脳 NS1 抗体 ELISA、IgM 捕捉 ELISA を確立し、イヌの日脳ウイルス感染状況をさらに広範囲で調査する。
- (4) イノシシからの日脳ウイルスの分離を和歌山県、熊本県にも拡大する。また、牛でアルボウイルスのおとり用に毎年保管されている過去血清を用いて、年度毎の日脳ウイルス抗体陽性率の推移を調べる。
- (5) 原因不明の急性脳炎、無菌性髄膜炎症例から、日脳ウイルスに起因する症例を見出す。日本脳炎は脳炎だけでなく髄膜炎や脊髄炎もその病態であることを医療関係者に周知させる。

**V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) イヌの調査により、ヒトへの日脳の感染リスクはかなり高いことが再確認され、ワクチン接種の必要性が示唆された。
- (2) ブタの日脳流行予測調査は、イヌでの調査と一致しており、その有効性および重要性が再確認された。
- (3) ワクチン行政、特に日脳ワクチン勧奨接種を再開するための重要な疫学情報を提供できる。

**VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

- (1) Ohno Y, Sato H, Suzuki K, Yokoyama M, Uni S, Shibasaki T, Sashika M, Inokuma H, Kai K, Maeda K. Detection of antibodies against Japanese encephalitis virus in raccoons, raccoon dogs and wild boars in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science* 2009. 71(8):1035-1039.
- (2) 前田 健「イヌジステンパーウイルスおよび日本脳炎の抗体保有状況と課題」兵庫県におけるアライグマの現状（兵庫県森林動物研究センター研究部編集）第6章 p55-65, 2009.
- (3) Tajima S, Nerome R, Nukui Y, Kato F, Takasaki T, Kurane I. A single mutation in the Japanese encephalitis virus E protein (S123R) increases its growth rate in mouse neuroblastoma cells and its pathogenicity in mice. *Virology*. 396:298-304. 2009
- (4) Nidaira M, Taira K, Itokazu K, Okano S, Kudaka J, Nakamura M, Ohno A, Takasaki T. Detection of Japanese encephalitis virus genome in Ryukyu wild boars (*Sus scrofa riukiuanus*) in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 61(2):164-165. 2008
- (5) Konishi E, Kitai Y.: Detection by ELISA of antibodies to Japanese encephalitis virus nonstructural 1 protein induced in subclinically infected humans. *Vaccine*. 2009 Nov 23;27(50):7053-7058.
- (6) Konishi E.: Status of natural infection with Japanese encephalitis virus in Japan: prevalence of antibodies to the nonstructural 1 protein among humans and horses. *Vaccine*. 2009 Nov 23;27(50):7129-30.
- (7) Konishi E, Kitai Y, Tabei Y, Nishimura K, Harada S. Natural Japanese encephalitis virus infection among humans in west and east Japan shows the need to continue a vaccination program. *Vaccine* (in press).
- (8) Nabeshima T, Loan HT, Inoue S, Sumiyoshi M, Haruta Y, Nga PT, Huong VT, del Carmen Parquet M, Hasebe F, Morita K. Evidence of frequent introductions of Japanese encephalitis virus from south-east Asia and continental east Asia to Japan. *J Gen Virol*.90:827-32.2009

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

ワクチン未接種児の自然感染率、不顕性感染率:改良した診断法(NS1抗体ELISA法)を用いて測定を開始した。  
急性脳炎・髄膜炎中の日脳ウイルス検出率:過去の検体を含めて検体を整理・選択し、PCR法により日脳の有無を検討した。過去の検体からはウイルス遺伝子は検出されていないが、2009年には2例の髄膜炎症例が確認された。

日本脳炎、急性脳炎、無菌性髄膜炎における日本脳炎検査に関する調査

日本脳炎ウイルスの病原性と増幅動物に関する研究  
沖縄、兵庫県、長崎県、和歌山県のイノシシから日本脳炎ウイルスおよび抗体を検出した。各地域で日本脳炎ウイルスをブタや蚊から分離し、遺伝子解析を行った。これらの遺伝子解析結果をもとに、日本脳炎ウイルスの東南アジアからの移動の可能性を見出した。

＜日本脳炎診断検査、サーベイランス体制の再構築＞  
診断のためのELISAキットおよびウイルス遺伝子検出系を整備確立した。ワクチン未接種者では、中和抗体を測定し不顕性感染率を算出した。ワクチン接種者の不顕性感染を確認するため、不活化ワクチンでは、抗体が獲得されない非構造蛋白NS1に対する抗体測定法として大量の検体が処理できるELISA法を確立した。

＜日本脳炎ウイルスの現在の生態学的状況の解明＞イヌ・アライグマ・タヌキの抗体調査から、これらの動物も日本脳炎ウイルスに感染していることが確認された。特にヒトの身近で生活するイヌにおいて、24%の陽性率(室内犬でも8%)の陽性率が確認され、日脳ウイルス感染の機会がヒトの日常生活においても依然として存在することが明らかとなった。

ワクチン接種の必要性  
次年度以降の重要な検討課題である。また、原因不明急性脳炎の中の紛れ込みを見出す必要がある。特に2009年には、本研究班の調査研究の過程で届出されていない日脳無菌性髄膜炎症例が確認された。

