

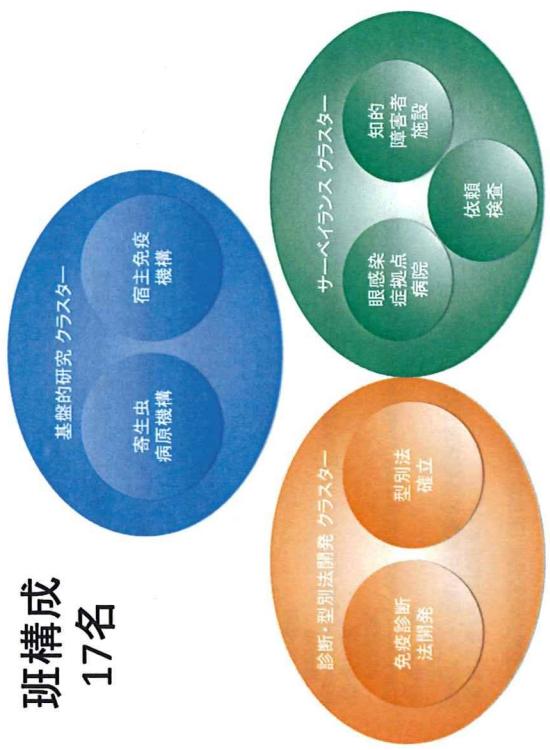
## 顧みられない病気に関する研究 (H20-新興一一般-016)

H21年度厚生労働省科学研究補助金  
インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
国立感染症研究所 野崎智義

### I. 研究の意義、必要性

- (1) 顧みられない寄生虫症の病原・寄生・感染防御機構の解明等基盤的研究が不足
- (2) 国内の原虫・蠕虫症の全数把握等サーベイランスの構築が必要
- (3) 原虫・蠕虫の遺伝子鑑別法、寄生虫症の簡易血清診断キットの整備が不十分
- (4) 今後の寄生虫症の侵入に備えた診断ネットワークの構築と研究グループの育成が不可欠

## 班構成 17名



- ### II. 研究の目的、期待される成果(病原体別まとめ)
- (1) 赤痢アメーバ原虫の病原性・感染抵抗性・薬剤耐性の分子基盤の構築
  - (2) アカントアメーバ・赤痢アメーバ・ジアルジア等のタイピング法・サーカベインシステムの構築
  - (3) 热帯熱マラリア原虫の特異的指質代謝とトキソプラズマの感染機構の解明
  - (4) 糞線虫・回虫等の体内移行の機構の解明、糞線虫の排虫機構の解明
  - (5) イヌ回虫等幼虫移行症・肺吸虫症・住血吸虫症などの簡易血清診断キットの確立・評価
  - (6) アニサキス・異型吸虫等の遺伝子型別法の確立
  - (7) エキノコックスの特異的呼吸鎖の解明と創薬への応用

**Ⅲ. 2年間の研究成果(原虫症:研究者別まとめ)**

**サーべインス・分子疫学**  
赤痢アメーバ臨床株の型別、病型相関の確立 (野崎)  
赤痢アメーバ内分離株の高密度型別とトランスクリプトーム解析による病原性遺伝子同定 (小林)

- ・野崎智義 (研究代表者)  
赤痢アメーバ内分離株の高密度型別とトランスクリプトーム解析による病原性遺伝子同定
- ・濱野真二郎  
赤痢アメーバでの炎症性サイトカイン誘導PAMPの存在、非病原性アメーバとの質的差異を証明
- ・小林正規  
過去に集団感染が見られた3施設の追跡調査と株分離。フジール単剤治療の低効果を指摘
- ・ハ木田健司  
低コストと迅速性をもつラテックス凝集試薬を作成。キットに使用される单クローニング抗体作成終了
- ・井上幸次  
アカントアメーバ角膜炎の全国疫学データーと分離株を収集・解析する監視システムの構築を終了。アカントアメーバ角膜炎のミトコンドリア遺伝子型別法を確立。
- ・三田村俊秀  
熱帯熱マラリア原虫の脂肪酸不飽和化群素遺伝子の決定、遺伝子破壊原虫株の樹立
- ・永宗喜三郎  
トキソプラズマ感染に対する宿主GPIの抑制的作用を解明
- ・津久井久美子  
赤痢アメーバ薬剤耐性株の作成と多剤交叉耐性の発見

**寄生虫病原機構の解明**  
赤痢アメーバの病原株・非病原株の比較 (野崎)  
トランスクリプトームの確立 非病原株・病原株

**施設のモニタリング 病原性因子の同定・機能解析**

**ArfA2の発見**  
病原株でのリソームの増加 (小林)

**感受性株の樹立 (津久井)**  
比較トランスクリプトーム

**腸管寄生原虫**  
赤痢アメーバ・ジアルジア

**宿主免疫応答の解析**  
炎症性サイトカインを説明するCytokines (濱野)  
赤痢アメーバ種特異的PAMPsの同定 (濱野)  
*E. histolytica* *E. moshkovskii* *E. dispar*

Cytokines	<i>E. histolytica</i>	<i>E. moshkovskii</i>	<i>E. dispar</i>
TNFα	++	-	-
IL-6	++	++	-

**診断法・型別法の開発**  
ジアルジア単クローニング抗体獲得 (ハ木田)  
ラテックス凝集法の作成

**寄生虫病原機構の解明**  
アキコンブレクサ類原虫トキソプラズマ侵入機構 (永宗)  
マラリア脂質代謝 (三田村)

**P. falciparum Adenylyl-Cyclase Activator (PfACA) リガンド原虫の脂質代謝**

**WT**

**GPI欠失変異株 (左)では野生株 (右)と比較して、熱帯熱マラリア脂防酸不飽和化群素のトキソプラズマ赤色のロブリタンバク質(緑)の宿主細胞への注入が亢進していた。(矢印)**

**アカントアメーバ角膜炎**

**アカントアメーバ角膜炎を含む重症CL関連角膜感染症の全国疫学データーを収集・解析 (井上)**

**アカントアメーバの遺伝子型別決定**  
9施設、38株体 (ハ木田)  
- T4優位 -

**検査・採取・送付・輸送・解析・報告**  
スキームの構築 (ハ木田・井上)

**アカントアメーバ角膜炎への対応**

1. 構体採取 角膜擦過物およびコンタクトレンズケース/保存液を採取。
2. 構体送付 構体は生理食塩液に1.5ml程度の生理食塚等の容器に入れる。液体はそのままテープあるいはボトルなど?
3. 輸送 採取後、2日以内には発送が望ましい。急速便、室温にて。
4. 構体到着 試料提供機関へ届けられた場合は、試料を提供機関にて。
5. 検査 離験し、検出されなければアメーバ非検出の判定。
6. 結果報告 保護液等により検出されれば、確定例として試料提供機関に報告。培養期間内に検出されなければ再検出として報告。

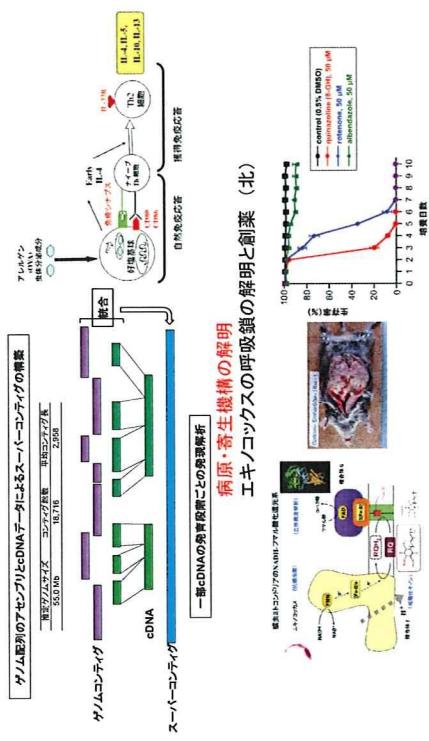
### III. 2年間の研究成果(蠕虫症-基盤研究: 研究者別まと め)

- ・丸山治彦  
ペネズエラ糞線虫のゲノム解析とブタ回虫のEST解析による、感染型幼虫特異的遺伝子を有望な診断抗原として同定
- ・中西憲司  
線虫感染に伴い活性化された好塩基球が、抗原提示細胞としてTh2細胞を誘導する機序を解明。Th2細胞の機序の新しいタイムを構築
- ・北潔  
エキノコツクス幼虫の呼吸系としてNADH-フマル酸還元系が主に機能することを証明し、阻害剤キナゾリジン系化合物を発見。複合体I-IIの調製、複合体IIの各サブユニットの分離

### III. 2年間の研究成果(診断法・型別:研究者別まとめ)

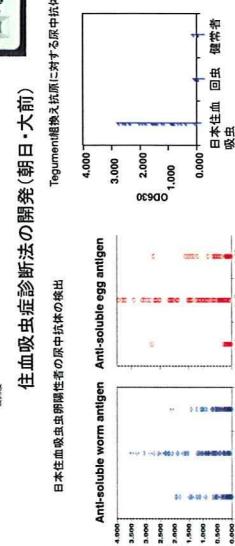
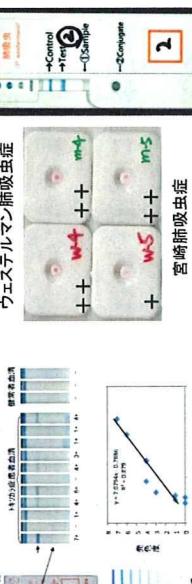
- ・山崎浩 イヌ回虫プロテオグリカンに対する合成ペプチド・組換え抗原を用いたイムノクロマト検査キットを作成・比較検討し、組換え抗原キットの有用性を実証。裂頭糸虫症の原因種のDNA鑑別法を確立
- ・杉山広 肺吸虫3種の成虫分泌抗原を用いた診断キットを作製。アニサキス種のmultiplex PCR法を開発
- ・森嶋泰之 異形吸虫吸虫\*種を鑑別するmultiplex PCR法を開発
- ・朝日博子・千種泰一・大前比呂思 日本住血吸虫感染者、感染既往者の尿・血清中の抗regument抗体の陽性率・検査後消長を解析。組換え抗原のB細胞エピトープによる定めたためのペプチドファブリリーアー作製。住血吸虫4種類を鑑別するPCR法を確立。虫卵抗原ELISA抗体面で住血吸虫症の臨床病型区別

病原・寄生機構の解明  
ベニラ豆糞虫のゲノム解析 (丸山)  
比較トランスクリットーム  
誘導感染における好塙球Tfh免疫応答の  
宿主免疫応答の解析 (中西)



## 蠕虫感染症（線虫・吸虫） 肺吸虫症診断キットの試作、評価（杉山） 各病院コレクター達

診断法・型別法の開発  
幼虫移行症(トキソカラ症)  
試作キットの  
診断



蠕虫感染症(線虫・吸虫)

診断法・型別法の開発  
アニサキスの型別(杉山)



ミスマッチプライマーを用いた3種の鑑別  
As: *Anisakis simplex*  
Ap: *Anisakis pegreffi*  
At: *Anisakis typica*

マルチプレックスPCRによる感度の向上

V. 行政施策への貢献

- (1) 腸管寄生虫症、アカントアメーバ角膜炎、蠕虫症などの寄生虫症の発生動向の把握
- (2) 検査・診断基準のガイドラインの作成
- (3) 顧みられない原虫症・寄生虫症の検査診断キットの開発・普及・供給体制の構築
- (4) 寄生虫症の感染・寄生機構、免疫に関する幅広い知的基盤の整備
- (5) 国内の寄生虫研究グループ・研究者の育成
- (6) 国内外の研究グループとの連携の確立

## 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: 感染症情報国民コールセンター設置と実施に関する研究

課題番号: H20-新興-一般-017

研究代表者: 菅又昌実

### I. 研究の意義

- (1) 医学専門領域とマスコミによる感染症情報提供の中間に位置する適正な情報提供システムの構築。
- (2) 国民レベルのニーズに応える相談体制の構築と運用による流行時の国民の適正な行動の促進。
- (3) パンデミック発生時の被害最小化に貢献する予防的な公衆衛生学的活動の根幹としての機能。
- (4) コールセンター機能の標準化による国・自治体間格差の是正。
- (5) 新興再興感染症の総合的相談体制の構築と運用による持続的な危機管理体制としての機能。

### II. 研究の目的、期待される成果

#### 目的

- (1) 様々な通信媒体による適正な感染症情報を国民に提供すること。
- (2) そのための標準化相談応対マニュアルを作成すること。
- (3) コールセンター構築・改良を目指す自治体における相談体制の標準化を促進すること。
- (4) 実用的運用開始を2010年度として体制構築を行う。

#### 成果

- (1) 新型インフルエンザ対応マニュアル(発熱等の臨床症状を含む相談マニュアル)作成。
- (2) 新型インフルエンザ対応マニュアル(コールセンター構築・改良を目指したマニュアル)作成。
- (3) 危機管理上優先度の高い新興再興感染症対応相談マニュアル作成。
- (4) 標準化マニュアルを基幹とした相談体制の国と自治体による擦り合わせと相互ネットワーク構築と情報の共有と活用。
- (5) パンデミック発生時の被害最小化に貢献する予防的な公衆衛生学的活動の根幹としての機能。

### III. 2年間の研究成果

#### ・研究代表者(菅又昌実)

- (1) 全国 47 都道府県における新型インフルエンザ対策の準備状況を、H1N1 インフルエンザの国内初侵入例以前、及び国内感染例発生後について比較検討して国民への対応状況の充実度を調査した。
- (2) 全国自治体における住民への情報提供と相談体制を知るために、新型インフルエンザ対策状況について、行動計画と情報提供という 2 項目に分け、そこから直接相談窓口に電話で問い合わせが出来るように一つのファイルを作成し、全国自治体に電子ファイルとして配布した。
- (3) 全国規模でのネットワーク構築を想定して、京都、大阪、鳥取、山口、長崎、鹿児島、北海道について対面によりコールセンター構築のための協力体制を整備した。
- (4) コールセンターによる情報提供と、相談への対応を行うために、ホームページをデザインし、回答のための応対用のソフトプログラムを作成した。
- (5) (4)を運用するためのハード機器として、ホームページや応対プログラムを組み込んだサーバーを構成し、設置した。
- (6) (5)を実際に試行するためのオペレーター養成プログラムを作成し、オペレーター候補要員を雇用、育成準備が整った。
- (7) 実際のコールセンター運用の試行を行うためのオフィスを確保し、コールセンター機能の整備を行った。
- (8) ホームページ、および応対ソフトに使用する情報として、12 種の新興再興感染症を対象として、その概要と優先度の高い Q&A を作成した。

#### ・研究分担者(清水一史・小船富美夫・吉澤重克)

- (1) 初年度に作成した新型(H5N1)インフルエンザの Q&A マニュアルのアップデートを行うと共に、これを含む 12 種の感染症について、疾患の概要と Q&A を作成した。対象疾患は H1N1 インフルエンザ、麻疹、ノロウイルス感染症、狂犬病、ウエストナイルウイルス感染症、エボラ出血熱、結核、黄色ブドウ球菌、腸管出血性大腸菌、赤痢、マラリアである。
- (2) 作成したホームページや対応ソフトについての機能と機動性の確認と並行して、オペレーター要員育成のための教育システム構築に着手した。

### IV. 22年度の課題

- (1) コールセンターの実施に向けた試行を行い、その実用性を検証し、システムとしての機能の完成を目指す。具体的には、ホームページの内容、問い合わせへの回答ソフト、オペレーターの応対等について、外部評価者を設定し(ID とパスワードでアクセス制限を設定)、実

際に利用してもらいながら改良を加えていく。外部試行評価者は3段階で員数を増やし、最終段階では2,000人規模を想定している。

- (2) コールセンターの完成に向けた整備と並行して、各自治体とのネットワーク構築のための作業と評価を、研究協力関係を持った7府県について行い、順次47都道府県との間でネットワークの構築を目指す。
- (3) コールセンター運用の過程で発生が想定される心理学的に平常でない状況での想定質問に対する対応等危機管理上必要と考えられる事態、及び回答する過程で発生することが想定される法的な対応が必要な事態に対する対応についての整備を進める。

## V. 行政施策への貢献の可能性

本研究で目指す新興再興感染症に対する情報提供システムを構築することにより、いつでも、どこからでも、どのような手段でも誰もが標準化された情報を得るというシステムは、感染症に対する行政対応上、少なくとも3つの利点がある。

- (1) 第1に、少数の情報提供拠点によるアクセスの集中による情報提供不能などの破綻を防止できる。
- (2) 第2に、国民が自ら情報を求める場合の有用な道具として利用されることにより、個人レベルでの感染症に対峙する基本姿勢が高まる。
- (3) 第3に、地域による情報格差を無くすことが可能となる。

## VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者：菅又昌実

研究分担者：清水一史、小船富美夫、吉澤重克、

研究協力者：吉田靖子、矢野一好、松井岳巳、會田雅樹、鈴木哲

- (1) 菅又昌実「正しく恐れる」ための情報提供とは 感染症情報国民コールセンター発足の取り組み

セキュリティー研究 2009

- (2) 菅又昌実、清水一史、小船富美夫、吉澤重克、吉田靖子、松井岳巳、會田雅樹、鈴木哲  
感染症情報コールセンター設置と実施に関する研究－第1報－ 日本公衆衛生学会誌 2009

- (3) 吉田靖子、林志直、矢野一好、前田秀雄、藤田竹盛、矢田修、松井岳巳、會田雅樹、鈴木哲、吉澤重克、菅又昌実

室内空気中の微生物存在様式と呼吸器を介する感染症予防方法についての研究 日本公衆衛生学会誌 2009

- (4) 吉田靖子、菅又昌実 都道府県における新型インフルエンザ相談体制一覧 2009

## VII. III(2年間の研究成果)の概要図等

2年度計画書に掲げた研究計画6項目(1-6)、及び追加した2項目についてその成果を示した。

### ホームページデザイン作成

電子カルテ作成等医学領域のIT企業13社より、株式会社富士通ソーシャルサイエンスラボラトリ(富士通)を選抜し、感染症情報を搭載するホームページを作成した。一般人になじみやすく、かつ専門家の利用にも耐える配色とデザインを考慮しデザイン作成した。

### 相談業務のためのソフトプログラムの設計

富士通と協議しつつ感染症に対する質問に回答するための応対ソフトを設計し、完成させた。また、これを操作するためのオペレーターマニュアルを完成した。現在セキュリティー機能を整備強化し、限定利用者による試行を行う準備を整えている。

### 感染症の相談マニュアルを作成する

新型・季節性インフルエンザについて初年度に作成した相談マニュアルのバージョンアップを図ると共に、更に10の感染症についてその概要と相談を作成した。対象とする感染症は、麻疹、ノロウイルス感染症、狂犬病、ウエストナイルウイルス感染症、エボラ出血熱、結核、黄色ブドウ球菌感染症、腸管出血性大腸菌、赤痢、及びマラリアである。作成された概要と相談マニュアルはホームページに搭載した。また、相談マニュアルは相談用応対プログラムに搭載されてその機能評価を行う準備が整った。

### 運用の基幹要員の育成

応対ソフトによる相談業務の試行を行い、不具合を修正するために応対の基幹となるオペレーター候補を雇用し、実地試行開始の準備が整った。

### 相談の試行開始

順次3段階に、試行評価を行う外部利用者を2000人までにして、ホームページや応対機能の評価と改良を行うが、第1段階の試行に着手した。

### 自治体の新型インフルエンザ対応システムの網羅的調査

47の自治体すべてについて、オンライン、及び対面調査で、新型インフルエンザ(H5N1、H1N1)に対する行動計画と住民への啓発事業の実態、直接連絡先を網羅した1ファイル完結型の閲覧資料を作成して全自治体に配布した。

### 新型インフルエンザの相談件数と患者発生の関連性についての調査

H1N1インフルエンザの輸入例確認から、ヒト-ヒト感染による流行の拡大までの期間について、全国自治体の相談件数と患者発生について関連性を検討して、コールセンター運用の際の資料として整理した。

### 法的責任範囲の確認

コールセンター運用に関連した個人情報の紛失流出に対応するセキュリティー調査を開始。

### ○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 50 年 4 月～平成 4 年 3 月 帝京大学医学部衛生学教室

昭和 63 年 7 月～平成 2 年 9 月 米国 NIH、Rocky Mt. Laboratories, Montana (不顕性ウイルス感染症部門)

平成 6 年 9 月～現在 NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会

平成 12 年 4 月～平成 15 年 3 月 東京都立短期大学健康栄養学科衛生学公衆衛生学研究室

平成 15 年 4 月～現在 公立大学法人首都大学東京人間健康科学研究所衛生学研究室

#### [主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)]

大谷明(元国立感染症研究所所長)、北村敬(元国立感染症研究所部長)、甲野禮作(元国立感染症研究所部長)、三浦悌二(元帝京大学教授)、保井孝太郎(元東京都神経科学総合研究所副所長)、

D. Carleton Gajdusek (NIH, Bethesda, Director)、Bruce Chezebro (NIH, Rocky Mt. Lab., Director)、

Donald L. Lodmell (NIH, Rocky Mt. Lab. Laboratory Chief)

#### [主な研究課題]

- ・ 日本脳炎の胎児期感染と生後の感染抵抗性に関する疫学的、実験的検討
- ・ パキスタンにおけるウェストナイルウイルスと日本脳炎ウイルスの侵淫状況に関する血清疫学的検討
- ・ 狂犬病ウイルス強毒株感染による後肢麻痺発生の免疫学的機序に関する実験的研究
- ・ 旧ソ連邦諸国における感染症の疫学的・予防医学的研究
- ・ 大規模災害発生後の感染症発生のメカニズムと予防、及び発生最小化に関する研究

#### [これまでの研究実績]

1. Matsui T, Suzuki S, Ujikawa K, Usui T, Gotoh S, Sugamata M, Abe S. The development of a non-contact screening system for rapid medical inspection at a quarantine depot using a laser Doppler blood-flow meter, microwave radar and infrared thermography.
2. 菅又昌実(分担)バイオセーフティー事典 2008
3. 菅又昌実 監修 DVD 阪神淡路 2008
4. 菅又昌実 災害時における保健・医療活動について 東京都神経難病医療ネットワーク事業 平成18年度報告書 41-65 2008

5. 菅又昌実他 大規模自然災害時における衛生水準の低下と二次災害としての感染症発生について－特に飲料水の安全性確保維持の重要性について  
都市科学研究 2007 1:63-70
6. 菅又昌実他 大規模災害を想定した東京都の病院、医科学系研究施設における感染性微生物の封じ込め状況調査 都市科学研究 2007 1:41-51
7. 菅又昌実 災害時に必要な医療支援とは－災害時の感染予防の立場から－  
日本保健科学学会誌 2006 (9)3:145-154
8. 菅又昌実 衛生学から見た旅行医学の現状 クリンネス 2005 14:1-6
9. 菅又昌実他 健康と環境の科学－人類の明るい未来を目指して 南山堂 2003  
総ページ数203
10. 菅又昌実 世界の狂犬病発生状況を知る－情報源としてのオンラインソースRABNETの有効性－ 日本獣医師会誌 2001 54:580-585
11. 菅又昌実 エマージング・リエマージングウイルス感染症としての世界の狂犬病  
日本獣医師会誌 1998 51:121-126
12. Sugamata M. Paralysis of street rabies virus-infected mice is dependent on T lymphocytes J.Virology 1992 66:1252-1260
13. Sugamata M. Detection of anti-rabies virus cytotoxic T lymphocytes in mice of four distinct H-2 haplotypes using target cells persistently infected with ERA rabies virus J.Virological Methods 1990 29:1-12
14. 菅又昌実他 新編衛生学実習－流行予測 南山堂 1991 196-242

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  
H20-新興-一般-017

### 感染症情報国民コールセンター設置と実施に関する研究

**研究代表者**

NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会  
公立大学法人首都大学東京  
菅又 昌実  
(研究代表者:北村敬から変更)

2010/1/26

BMSA、首都大学東京

### 研究の意義

(1) 医学専門領域とマスコミによる感染症情報提供の中間に位置する  
**適正で標準化された情報提供システムの構築。**

(2) コールセンターが提供する感染症標準化情報提供による国・自治体  
**間格差の是正。**

(3) 国民レベルのニーズに応える相談体制の構築と運用による流行時の  
**国民の適正な行動を促進する啓発効果。**

(4) パンデミック発生時の被害最小化に貢献する予防的な公衆衛生学的  
**活動の根幹としての機能。**

(5) 新興・再興感染症の総合的相談体制の構築と運用による持続的な  
**危機管理体制として機能。**

2010/1/26

BMSA、首都大学東京

### 研究班の構成

研究代表者: 菅又昌実 (バイオメディカルサイエンス研究会-BMSA、首都大学東京)

研究 班員: 清水一史 小船富美夫、吉澤重克 (日本大学総合科学研究所) (BMSA)

研究協力者: 松井岳巳、曾田雅樹、鎌木哲 (首都大学東京)  
吉田靖子 (BMSA)  
遠藤美代子 (北里環境科学センター)  
矢野一好

自治体新型インフルエンザ対策本部  
(北海道、京都、大阪、鳥取、山口、長崎、鹿児島)

2010/1/26

BMSA、首都大学東京

### 研究の成果概略: 初年度(H20)

●研究代表者(菅又昌実)

(1) 感染症コールセンター構築の国際状況についての情報調査実施 (WHO本部、及びヨーロッパ)、及び情報交換を可能とする相手人員を確保した。  
(2) 感染症コールセンター構築の国内状況についてのネットによる調査実施した。  
(3) コールセンターのシミュレーションを行ったためIT機器の整備を実施 (高機能・移動・情報セキュリティーを考慮)。  
(4) 相談内容に対する記録・応答・解析を行うソフトプログラム設計に着手した。  
(5) 情報提供のためのホームページ設計に着手した。  
(6) コールセンターの活動に伴う法的危険性 (訴訟対応等)についての情報収集解析に着手した。

●分担研究者(清水一史)

(1) コールセンター運用のための基幹要員、及び窓口対応要員の育成に着手した。  
(2) コールセンター構築改良のための全部署会議・政令指定都市・東京都・特例区の新型インフルエンザ対応状況の調査を実施した。

●分担研究者(吉澤重克)

(1) 新型インフルエンザ対応マニュアル(既往症を含む)を作成した。  
(2) 在大病床率・検査・マリア等感染症危機管理上優先度の高い感染症について対応マニュアルの作成に着手した。

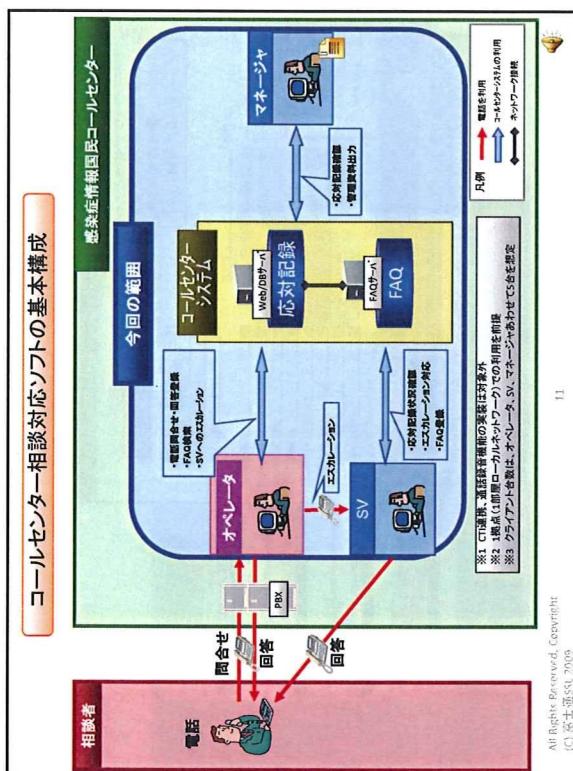
●分担研究者(小船富美夫)

(1) 在大病床率・検査・マリア等感染症危機管理上優先度の高い感染症について対応マニュアルの作成に着手した。

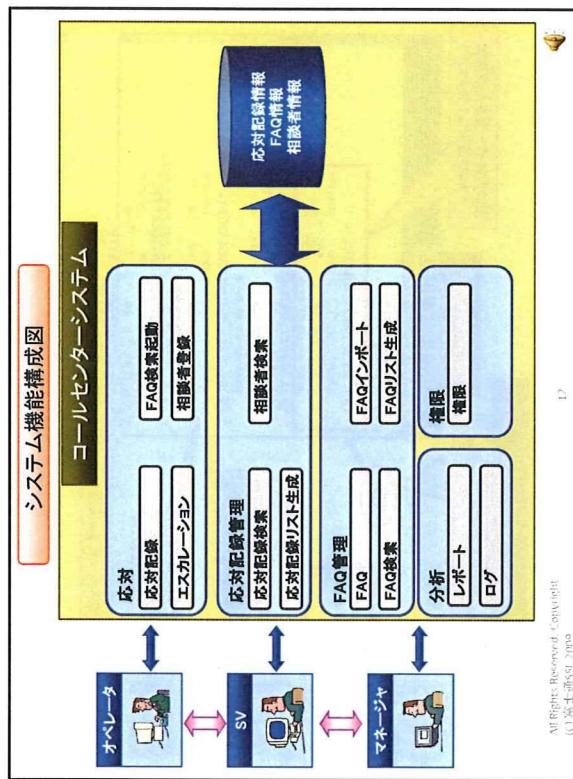
2010/1/26

BMSA、首都大学東京





The image is a collage of numerous screenshots from the mobile game 'Grandblue Fantasy'. It features a variety of scenes including cityscapes, interior rooms, and character portraits. The characters shown are diverse in appearance, reflecting the game's fantasy setting. The screenshots are arranged in a grid-like pattern across the page.



- ◆ 外部評価者によるホームページと応対能力の改良と完成を目指す
- ◆ 最終年の活動の要諦
- ◆ モデルオフィスの関係者への開放
- ◆ 47自治体との相互連携強化のためのシンポジウム開催
- ◆ ホームページや応対ソフトの利用を希望される方の問い合わせ先。  
コールセンター事務局：〒169-0075東京都新宿区高田馬場1-28-3  
電話：03-3200-6752 フックス：03-3200-5206  
メール：[info@npo-bmsa.org](mailto:info@npo-bmsa.org)

## 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:**予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究

**課題番号:**H20-新興-一般-018

**研究代表者:**多屋馨子

### I. 研究の意義

- (1) 現在、予防接種後健康被害救済申請は、非効率的な紙媒体報告システムで行われているため、審議に必要な書類の作成に多くの時間と労力が必要であるのみならず、過去のデータの検索や集計、解析に多くの時間と労力が必要である。
- (2) 予防接種後副反応報告書も、非効率的な紙媒体報告システムで行われているため、記載内容の解読に多くの時間と労力が必要であり、過去データの検索や集計、解析に多くの時間と労力が必要である。
- (3) 各自治体において、予防接種後健康被害救済申請および予防接種後副反応報告書は、解析可能な形で電子化されて蓄積されていない。
- (4) 上記(1)(2)(3)が機能的に連携していない。
- (5) 予防接種後副反応とワクチンの品質管理試験(国家検定)成績あるいはワクチン成分との関連性は多くの場合不明である。
- (6) 予防接種で予防可能疾患に対する取り組み、および副反応報告の状況の解析・対応、健康被害救済制度に関して先進的な取り組みを実施している国々の情報が包括的に把握されていない。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 予防接種後健康被害救済申請ならびに予防接種後副反応報告を、連携した電子化報告システムとして構築することにより作業の効率化と迅速化が可能となる
- (2) 研究班で開発した電子化システムが実際に運用されれば、市町村や都道府県等、自治体での有効活用が期待される
- (3) 市町村から厚生労働省に報告されるまでの過程を確認・検証することにより、報告の効率化と迅速化が可能となる
- (4) 本研究班で開発したシステムに、より効果を示していると考えられる海外のシステムを積極的に盛り込むことで、国内の現状に即した日本版 VAERS(Vaccine adverse events reporting system)システムの構築を実現できる
- (5) 本研究班で開発したシステムが実際に稼働すれば、わが国でも米国の VAERS 同様の報告を、論文として発表・還元することが可能となる

### III. 2年間の研究成果

#### ・研究代表者(多屋馨子)

- (1) 研究分担者の研究内容に基づき、厚生労働省、委託機関とともに、「予防接種後健康被害解析システム」の開発を行い、予防接種後健康被害救済申請・予防接種後副反応報告管理システム概要設計書を構築し、機器とともに厚生労働省に納品し、設定を行った。
- (2) 全国の自治体を対象に、開発したシステムについて、予防接種後副反応報告電子化試行講習会を開催し、今後の運用にかかる準備を開始した。
- (3) これまで蓄積してきた紙媒体の過去データの電子化を一部開始した。

#### ・研究分担者(岡部信彦)

- (1) 海外の予防接種に関する政策、研究に関して、国際会議に出席して最新の情報を収集した。
- (2) 健康被害救済認定委員会委員長、予防接種後副反応報告委員として、本研究班の研究について助言・指導を行った。

#### ・研究分担者(安井良則)

- (1) 副反応報告のデータ入力を、医療機関で実施するか、あるいは市町村において代行入力するかについて今後の実施も踏まえて検討した。
- (2) 電子ファイルの伝達について、過去に結核に関する情報を同様の方法で自治体間輸送していたため、それらの利点、欠点を検証して、本システムのより良い運用について検討した。

#### ・研究分担者(砂川富正)

- (1) 韓国の予防接種後副反応(AEFI)報告体制を調査した結果、重篤な AEFI に対して当該ワクチンの臨時回収などの体制が確保され(①緊急対応システム)、2005 年以降インターネットベースの AEFI の監視システムが構築されていた(②サーベイランスシステム)。
- (2) 上記システムは、医師による情報の登録に加え、保護者に対する個別の詳細な情報提供機能も兼ねるプラットホームとしての役割を併せ持つており、③調査システムおよび④補償システムと併せて、組織的に整備されていることが判明した。

#### ・研究分担者(田中敏博)

- (1) カナダでは、国レベルの予防接種後副反応報告・評価制度は完備しているが、補償制度は存在しないこと、そして13の州・準州の中ではケベック州のみが過失の有無によらない補償制度を有していることがわかった。
- (2) 上記結果を元に、カナダ国内の実態につき、より具体的な調査を実施した。
- (3) カナダで唯一のインフルエンザワクチン製造工場を訪問し、工程を見学すると共に、副反応に関して実務担当者と意見交換のミーティングを行った結果、健康被害補償を求められるレベルの副反応の発現が、会社として把握されることがほとんどない、つまり、非常に安全なワクチンを提供できていると認識していることが判明した。
- (4) ワクチンに関わるカナダ国内での裁判例に関して、情報を収集した。

#### ・研究分担者(落合雅樹)

- (1) 現在、定期接種に用いられているワクチンに対して実施されている国家検定の試験項目について、副反応の集積あるいは新たな副反応が発生した際の関連性調査およびリスク因子の解析に用いるパラメータとして整理した。
- (2) 予防接種後副反応との関連性の解析に重要と考えられるワクチンの安全性に関する新たな評価法等について情報収集を行った。
- (3) 百日せきワクチン中に含まれる百日咳毒素は、主要防御抗原であると同時に副反応に関わる因子と考えられることから、ワクチン中の残存百日咳毒素活性を測定する *in vitro* 試験法の開発を進めた。

#### ・研究分担者(新井 智)

- (1) 電子報告システムの構築により報告からデータ解析まで、データの管理が簡略化した。
- (2) 情報フローと作業フローの再検証により、医師からの直接報告の有用性を明らかにした。

#### ・研究分担者(佐藤 弘)

- (1) 予防接種後副反応報告における電子システム化にあたり、登録、検索、集計、作図・作表などの機能について検討し、特に報告用電子ファイルの検討を行った。

#### ・研究分担者(山本久美)

- (1) 昨年度調査した米国の VAERS のシステムにより、副反応報告に関する論文に加えて、今年度発表しているものに関して調査した。
- (2) 今年度は、米国の VAERS のシステムから、ヒトパピローマウイルスワクチン、インフルエンザ等、5 報が報告されていることを確認し、その概要についてまとめた。

### IV. 22 年度の課題

- (1) 開発したシステムを、国レベルのみならず、自治体レベルで実際に運用し、その改善を行う。
- (2) 2 年目に電子化コンバートができなかった紙媒体の蓄積過去データを電子化し、開発した電子化システムへ導入し、その評価・改善を行うとともに、論文や Web 配信記事等からキーワード検索できるシステムを用いて、予防接種後副反応に関して一定期間にどの程度の関連報告があるかの検討を行う。
- (3) カナダ国内のワクチンによる健康被害補償制度の運用の全体像を把握するために、健康被害の報告・評価制度に関して調査を進める。
- (4) カナダで予防接種後健康被害に関する検討を行う National Advisory Committee on

- Immunization(NACI)の定例会議に参加して、その実際の状況を把握する。また、カナダにおける個々の裁判事例に関して分析を行い、日本とカナダの間の共通点、相違点を導く。
- (5) ワクチン接種後に副反応の集積あるいは新たな副反応が認められたワクチンがあれば、その成分あるいは品質試験成績と副反応の関連性について検討する。
  - (6) 予防接種後副反応との関連性を反映しうる動物モデル(in vivo)あるいはin vitro試験法について検討する。百日咳ワクチン中の残存百日咳毒素活性を測定するマウスヒスタミン増感試験(in vivo試験)と新たに開発中のin vitro試験の関連性を評価する。
  - (7) 継続して国内外の文献を検索するとともに、わが国のシステムの開発状況に応じて、適宜改善すべく修正案を出す。

## V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 本研究班で構築した「予防接種後健康被害解析システム」が実際に運用されれば、予防接種後健康被害発生の実態把握、および健康被害申請における審査の効率化に貢献し得る。
- (2) 上記システムが実際に運用されれば、これまで見過ごされてきた、稀な症例についても複数年度で情報を収集することで掘り起こし解析が可能となり、重篤な健康被害の発生前に対策・立案が可能となる。
- (3) 予防接種後健康被害救済及び副反応報告システムを充実することにより、今年度発生したパンデミックインフルエンザに対するワクチン等の副反応報告・解析にも応用可能となる。
- (4) 構築したシステムは、現時点では運用されていないが、実際に運用されて現実的なものになれば、各自治体の予防接種担当者及び、保健所・都道府県・厚生労働省における負担を軽減することができる。
- (5) 予防接種後副反応の発生に関するワクチン側のリスク因子の解明に関わる新たな試験法の開発・導入(生物学的製剤基準)により安全性の高い優れたワクチンが開発され提供されることが期待できる。
- (6) 構築したシステムの運用により、国民への適切な情報提供と、予防接種政策の効率的かつ効果的な運用に資する。

## VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

### 論文

- (1) 多屋馨子: 予防接種健康被害救済制度・予防接種後副反応・健康状況調査. 小児科診療. 12(21):2241-2250, 2009
- (2) 多屋馨子: 予防接種後副反応・健康状況調査. 母子保健情報. 59:42-48, 2009.
- (3) Kataoka, M., Yamamoto, A., Ochiai, M., Harashima, A., Nagata, N., Hasegawa, H., Kurata, T. and Horiuchi, Y. Comparison of acellular pertussis based combination vaccines by Japanese control tests for toxicities and laboratory models for local reaction. Vaccine, 27 (13), 1881-8, 2009

### 学会発表

- (1) 田中敏博: カナダにおけるワクチンによる健康被害補償制度. 第13回日本ワクチン学会学術集会. 2009.9.27 札幌

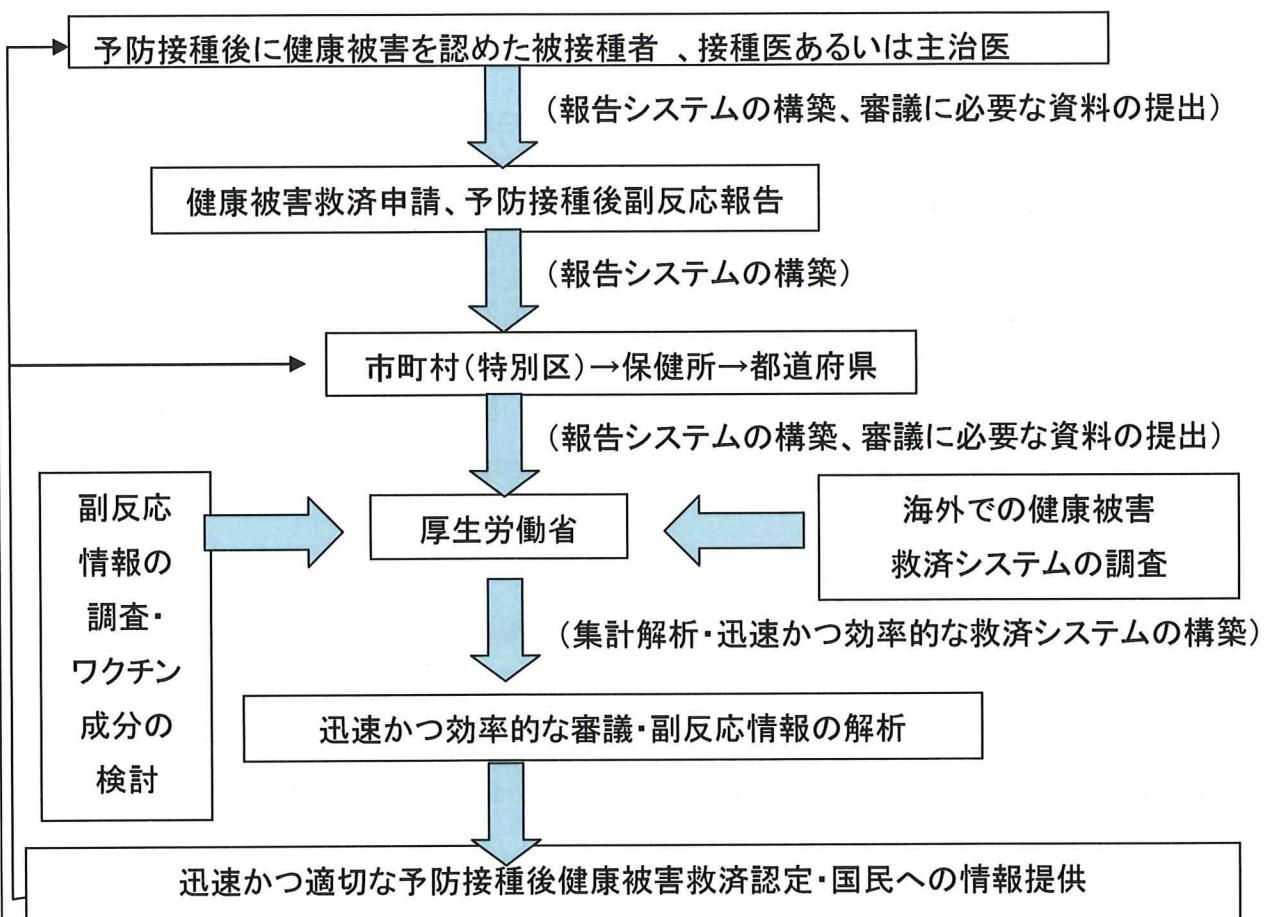
### マニュアル

- (1) 予防接種後副反応報告書・予防接種後健康被害救済申請概要報告書操作手順書

## VII. (2年間の研究成果)の概要図等

下記流れ図に基づき、1年目は、報告システムを構築した。2年目は、全国運用に向けて自治体対象の試行講習会を開催した。

国内外の予防接種後副反応に関する情報収集やワクチンの製剤としての検討が不可欠であり、これに関しては、同時並行で進行中である。



## ○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 61 年 6 月： 大阪大学医学部小児科学講座入局、関連病院である大阪市立城北市民病院小児科・麻酔科、大阪市立桃山病院感染症センター小児科、大阪市立小児保健センターで研修医
- ・ 昭和 63 年 6 月： 大阪市立桃山病院感染症センター小児科研究医、大阪大学医学部小児科研究生
- ・ 平成 3 年 7 月： 大阪大学医学部附属病院小児科医員
- ・ 平成 6 年 8 月： 大阪大学医学部微生物学講座助手
- ・ 平成 8 年 10 月： 同 小児科学講座助手(平成 12 年大阪大学医学部附属病院感染症対策部兼務)
- ・ 平成 13 年 2 月： 国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官
- ・ 平成 14 年 4 月： 国立感染症研究所感染症情報センター第三室(予防接種室) 室長

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 国立感染症研究所感染症情報センター：岡部信彦センター長
- ・ 大阪大学医学部微生物学講座：山西弘一教授
- ・ 大阪大学医学部小児科学講座：岡田伸太郎教授
- ・ 大阪大学医学部小児科学講座：馬場宏一講師
- ・ 大阪大学微生物病研究所：上田重晴教授
- ・ 大阪大学微生物病研究会観音寺研究所：奥野良信所長

### ・主な研究課題

- ・ ヒヘルペスウイルス6および7、ヒサイトメガロウイルス、Epstein-Barrウイルス、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルスに関する臨床ウイルス学的、基礎ウイルス学的研究
- ・ 予防接種および予防接種で予防可能疾患に関する臨床、疫学的研究

### ・これまでの研究実績

#### 発表論文

1. 多屋馨子：予防接種健康被害救済制度・予防接種後副反応・健康状況調査. 小児科診療. 2009
2. 多屋馨子：予防接種後副反応・健康状況調査. 母子保健情報. 2009.
3. Mori T, Tanaka-Taya K, Satoh H, Aisa Y, Yamazaki R, Kato J, Ikeda Y, Okamoto S: Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A from a parent to children leading to misdiagnosis of active HHV-6 infection. Transpl Infect Dis. 2009.
4. 多屋馨子：麻疹排除と麻疹風疹混合(MR)ワクチン追加接種の取り組み. 公衆衛生. 2009.
5. 多屋馨子(日本小児保健協会), 加藤達夫, 岡田賢司, 庵原俊昭, 宇加江進, 古賀伸子, 住友眞佐美, 馬場宏一, 三田村敬子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会:わが国の麻疹排除に向けた取り組み. 小児保健研究. 2009.
6. 多屋馨子:特集:世界標準にはるかに及ばないわが国の予防接種体制 麻疹・風疹混合(MR)ワクチン. 日本医師会雑誌. 2009.
7. 多屋馨子:ウイルス抗体価からみた感染予防. 小児内科. 41巻7号 2009.
8. 天石和徳, 岡田賢司, 多屋馨子, 永井英明:呼吸器感染症とワクチン. 呼吸. 2009.
9. 岡部信彦, 荒川創一, 碓田敏, 白石正, 多屋馨子, 藤本卓司, 三鴨廣繁, 安岡彰, 日本環境感染学会ワクチン接種プログラム作成委員会:日本環境感染学会院内感染対策としてのワクチンガイドライン 第1版. 日本環境感染学会誌. 2009.
10. 多屋馨子:小児感染症の感染予防について考える ワクチンによる感染予防の実際 ウイルス感染症. 化学療法の領域. 2009.
11. 多屋馨子:麻疹・風疹予防接種に関する話題. 小児科臨床. 2009.
12. Ohji G, Satoh H, Satoh H, Mizutani K, Iwata K, Tanaka-Taya K. Congenital Measles Caused by Transplacental Infection. Pediatr Infect Dis J. 2008
13. 多屋馨子:ワクチン効果と感染症疫学の現状. Medical Science Digest. 2008.
14. Sunagawa T, Shimada T, Ueno-Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka-Taya K, Tada Y, Yasui Y, Matsui T, Taniguchi K, Kobayashi J and Okabe N:Progress toward measles

- elimination—Japan, 1999–2008. MMWR 2008.
15. 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..
  16. Mori N, Ohkusa Y, Ohyama T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Kobayashi JM, Doy M, Okabe N : Estimation of measles vaccine coverage needed to prevent transmission in schools Pediatr Int. 2008 Aug;50(4):464-8
  17. 多屋馨子:2007年の麻疹流行と今後の対策. ファルマシア. 2007.
  18. Goto T, Kimura H, Numazaki K, Akiyama M, Kato M, Noda M, Nozaki Y, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Yamagata T, Nishio O, Oogane T, Momoi MY, Okabe N.A case of meningoencephalitis associated with G1P[8] rotavirus infection in a Japanese child.Scand J Infect Dis. 2007.
  19. 多屋馨子:免疫不全とヘルペスウイルス感染.日本臨床.64巻増刊3. 2006.
  20. 多屋馨子, 新井智, 佐藤弘, 上野久美:日本における日本脳炎の疫学状況. 小児科. 2006.
  21. Konishi E, Shoda M, Yamamoto S, Arai S, Tanaka-Taya K, Okabe N:Natural infection with Japanese encephalitis virus among inhabitants of Japan: a nationwide survey of antibodies against nonstructural 1 protein.Vaccine. 2006
  22. Tanaka-Taya K, Sashihara J, Kurahashi H,et al.:Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA.J Med Virol. 2004.
  23. Amo K, Tanaka-Taya K, Inagi R, Miyagawa H, Miyoshi H, Okusu I, Sashihara J, Hara J, Nakayama M, Yamanishi K, Okada S :Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea.Clin Infect Dis. 2003 Jan 1;36(1):120-3. Epub 2002 Dec 12.
  24. Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S,et al .High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients.Blood. 2002.
  25. Tajiri H, Kozaiwa K, Tanaka-Taya K, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S: Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants.Scand J Infect Dis. 2001.
  26. Tanaka K, Kondo T, Torigoe S,et al.Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum).J Pediatr. 1994.

#### **研究課題の実施を通じた政策提言（共著）**

1. 学校における麻しん対策ガイドライン、医療機関での麻疹対応ガイドライン、麻疹教育啓発用DVD作成、日本脳炎 Q & A(平成19年度)
2. 風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言(平成16年度)
3. 風疹の現状と今後の風疹対策について(平成15年度)
4. 麻疹の現状と今後の麻疹対策について(平成14年度)