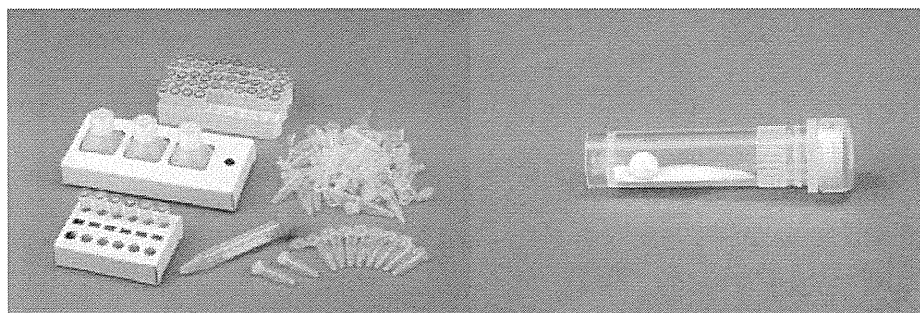


図4 MORA-EXTRACT の内容



PEG 溶液による濃縮とフェノール及びエタノール沈殿の操作による DNA 抽出が基本となっている。

図5 MORA-EXTRACT (極東製薬) で抽出したサンプルの LAMP 法による髄膜炎菌の検出

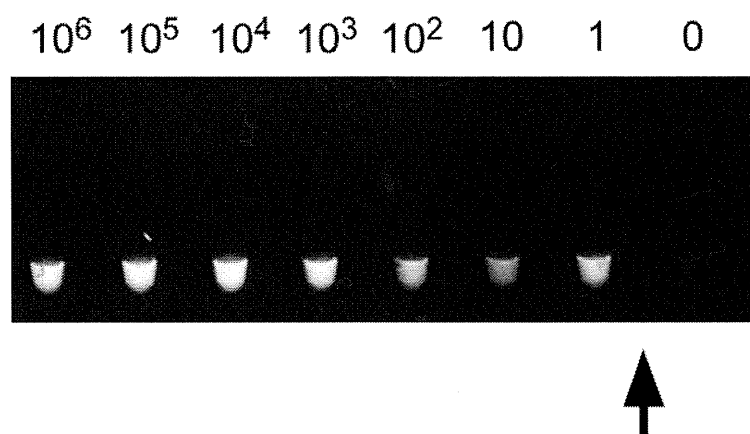


図6 淋菌臨床分離株 193 株の遺伝子型 (ST) の内訳

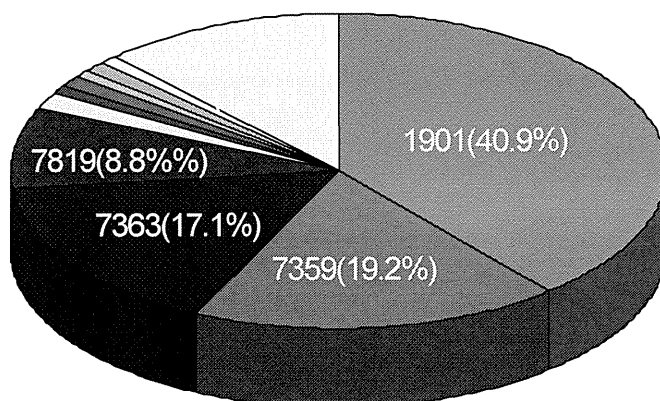
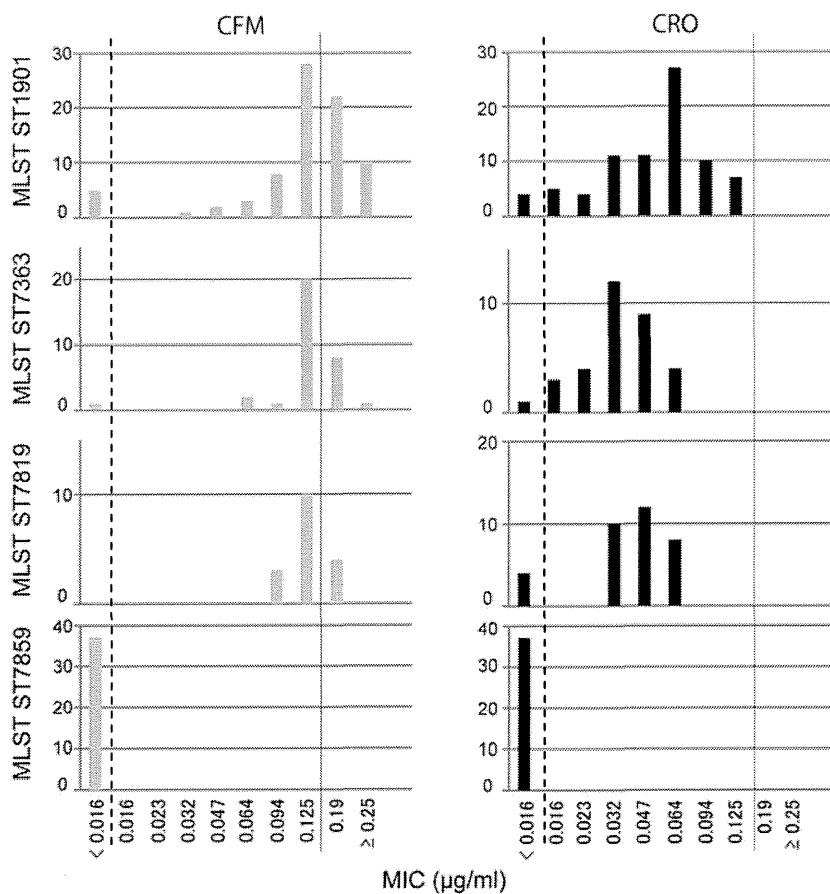


図7 淋菌臨床分離株 193 株の CFM 及び CRO 感受性と遺伝子型の相関性



0.094 µg/ml 以上の MIC を「非感受性」株と分類した。

百日咳サーベイランスの精度向上に関する研究

研究分担者 蒲地一成 国立感染症研究所 細菌第二部 室長  
研究協力者 吉野修司 宮崎県衛生環境研究所 微生物部  
勝川千尋 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部  
梅田 薫 大阪市立環境科学研究所 微生物保健グループ

研究要旨 百日咳病原体サーベイランスの精度向上を目的に、百日咳菌、百日咳類縁菌である *Bordetella holmesii* とパラ百日咳菌、マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) の 4 菌種を同時に鑑別可能な 4Plex リアルタイム PCR 法の開発を行った。本法の検出感度は百日咳菌が 1 fg genomic DNA (IS481), *B. holmesii* が 100 fg (*recA*), パラ百日咳菌が 10 fg (IS1001), マイコプラズマが 10 fg (ATPase) を示し、4Plex 化による感度低下を認めなかった。臨床検体を用いた評価でも高い検出感度が確認され、本法が臨床検体に広く適用可能であると判断された。国立感染症研究所・細菌第二部では地方衛生研究所とともに本法の臨床評価を開始し、平成 26 年度は本法の問題点の確認と改良を進める予定である。

A. 研究目的

百日咳はワクチン予防可能疾患に含まれる小児の急性呼吸器感染症である。百日咳の起因菌は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) であるが、同様な呼吸器症状を引き起こす病原体として百日咳類縁菌 (パラ百日咳菌, *Bordetella holmesii*)、マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)、その他ライノウイルスを始めとする呼吸器系ウイルスが挙げられる。臨床症状からこれらの病原体を鑑別することは難しく、百日咳の臨床診断には他疾患の紛れ込みを多く含むことが指摘される。事実、百日咳様患者 128 名を対照とした遺伝子検査では、百日咳菌陽性者が全体の 8%であったのに対し、マイコプラズマが 23%、ライノウイルスが 21%と高頻度に検出されている (八柳ら, 未発表データ)。

感染症発生動向調査における百日咳報告基準は臨床症状に基づくため、その精度向上には百日咳類縁菌、マイコプラズマ、その他呼吸器系ウイルスとの病原体鑑別が必要となる。この病原体鑑別には遺伝

子検査が有用であり、昨年度の本研究班では百日咳菌と百日咳類縁菌を一度に鑑別可能な triplex リアルタイム PCR 法の検討を行った。百日咳と鑑別が必要な疾患としてマイコプラズマ肺炎が第一に挙げられることから、今年度はマイコプラズマ検出系を組み入れた 4Plex リアルタイム PCR 法の開発・評価を行った。

B. 研究方法

4Plex リアルタイム PCR : 百日咳菌の検出には挿入配列 IS481 を標的遺伝子とし、パラ百日咳菌には IS1001, *B. holmesii* には IS481 と *recA*, *M. pneumoniae* には ATPase 遺伝子を用いた (表 1)。プローブには 4 種類の蛍光色素 (FAM, NED, VIC, Cy5) と 3 種類のクエンチャー (BHQ1, BHQ3, NFQ/MGB) を使用し、反応組成を表 2 に示した。リアルタイム PCR 装置は ABI 7500Fast リアルタイム PCR システムを使用し、Stage 1 を 95°C (15 sec), Stage 2 を 95°C (3 sec), 60°C (30 sec) の 40 cycle により遺伝子増幅を行った。

分析感度の評価：百日咳菌東浜株，*B. holmesii* ATCC51541，パラ百日咳菌 BAA-587，*M. pneumoniae* NBRC14401 のゲノム DNA を供試した。精製 DNA を 1000 pg から 10 倍間隔で連続希釈し，4Plex リアルタイムの検出感度を評価した。

臨床感度の評価：百日咳菌 (n=25)，*B. holmesii* (n=6)，パラ百日咳菌 (n=3)，マイコプラズマ (n=20) の患者 DNA (鼻腔，咽頭スワブ) を 4Plex リアルタイム PCR に供試し，*Ct* 値を single リアルタイム PCR と比較した。なお，患者検体は LAMP 法など既法の遺伝子検査により病原体鑑別されたものを供試した。

臨床評価：百日咳疑い患者 17 名 (月齢 1 ヶ月～16 歳) の鼻腔 DNA 検体を 4Plex リアルタイム PCR に供試し，百日咳菌の LAMP 検査ならびに菌培養検査と比較した。

(倫理面への配慮)

臨床検体は診断目的に採取・保存された患者 DNA 検体を供試した。患者検体は医療機関において連結可能匿名化され，患者個人が特定出来ないよう配慮した。

### C. 研究結果

4Plex リアルタイム PCR 法の分析感度 (analytical sensitivity) を検討した結果，百日咳菌の検出感度は 1 fg DNA，パラ百日咳菌とマイコプラズマは 10 fg を示した (表 3)。*B. holmesii* の検出感度は IS481 が 10 fg，*recA* が 100 fg であり，ゲノム中に 1 コピーしか存在しない *recA* では検出感度が他の病原体に比較して 10~100 倍ほど低くなった。ただし，4Plex 化による感度低下が認められなかったことから，プライマーとプローブ間に大きな干渉作用は存在しないものと判断された。

臨床検体を用いて 4Plex リアルタイム PCR と single PCR の *Ct* 値を比較したところ，百日咳菌，*B. holmesii*，パラ百日咳菌，マイコプラズマともに同様な数値が得られ，両者は高い相関を示した (図 1)。分析感度の評価と同様に，臨床検体でも 4Plex 化による感度低下は無いと判断された。次に予備的評価として，

百日咳疑い患者 17 名について 4Plex リアルタイム PCR による病原体検索を実施した (表 4)。その結果，百日咳菌陽性 4 名，パラ百日咳菌陽性 1 名，マイコプラズマ陽性 1 名が確認され，百日咳菌陽性者は全員が百日咳菌 LAMP 検査でも陽性を示した。パラ百日咳菌とマイコプラズマの陽性者については，既報の single リアルタイム PCR でも陽性となることを確認した。

### D. 考察

百日咳菌，百日咳類縁菌 (*B. holmesii*，パラ百日咳菌)，マイコプラズマを同時に検出可能な 4Plex リアルタイム PCR 法を開発し，本法が高い分析感度を持つこと確認した。臨床検体を用いた評価では 4Plex 化による感度低下は認められず，本法が臨床検体に広く適用可能であると判断された。

百日咳疑い患者検体を用いて本法の予備的評価を行ったところ，百日咳菌については LAMP 法と一致した成績が得られ，本法の有用性を確認することができた。しかし，百日咳類縁菌とマイコプラズマに関しては陽性例が少なく，今後多くの臨床検体を用いた多施設評価が必要となる。平成 25 年度から国立感染症研究所・細菌第二部では地方衛生研究所とともに本法の臨床評価を開始し，これまでの評価において非特異的増幅の問題点が確認されている。非特異的増幅はパラ百日咳菌 DNA の存在下で発生し，現在非特異的増幅を解消する条件について検討を進めている。また，本法でマイコプラズマ陽性検体が陰性となった事例が 1 件認められており，今後マイコプラズマ LAMP 検査を同時に実施するとともに，その発生頻度について検討が必要である。

平成 26 年度は本法の臨床評価を中心に行い，問題点の確認と改良を進める予定である。

### E. 結論

百日咳様疾患の起因菌 4 種類 (百日咳菌，*B. holmesii*，パラ百日咳菌，マイコプラズマ) を一度に検査可能な 4Plex リアルタイム PCR 法を開発し，本

法が高い分析感度を持つことを確認した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表（書籍）

1. 蒲地一成. 百日咳検査の使い方. SRL宝函. 2013; 34(3):41-3.

### 2. 学会発表

1. 勝川千尋, 梅田薫, 河原隆二, 蒲地一成. 百日咳の診断における培養検査と遺伝子検査の有用性の検討. 第 87 回日本細菌学会総会. 2014 年 3 月, 東京

2. 勝川千尋, 榎引千恵子, 西戸温美, 蒲地一成. 百日咳の細菌学的検査精度向上に関する多方面からの検討. 第 25 回日本臨床微生物学会総会. 2014 年 2 月, 名古屋

## G. 知的所有権の出願・登録状況

### 1. 特許取得:

百日咳の血清診断法 (特願2013-77138, 平成25年4月出願)

### 2. 実用新案登録: なし

### 3. その他: なし

表1. 4Plexリアルタイム PCR に用いた標的遺伝子とプローブ\*\*

病原体	標的遺伝子	蛍光色素	Quencher	Ref.
百日咳菌	IS481	FAM	BHQ1	Kösters et al., JMM, 2001
パラ百日咳菌	IS1001	NED	NFQ/MGB	Kösters et al., JMM, 2001
<i>B. holmesii</i>	<i>recA</i> *	VIC	NFQ/MGB	Guthrie et al., JCM, 2010
<i>M. pneumoniae</i>	ATPase	Cy5	BHQ3	Winchell et al., JCM, 2008

\**B. holmesii* は *recA* と IS481 の両方を保有するため, IS481 も同時に陽性となる

\*\*蛍光色素と Quencher は改変して使用した

表2. 4Plexリアルタイム PCR の反応組成

2×Premix (Premix EX Taq, Takara)	10 µl
Mixed primers & probes*	2 µl
Template DNA	2 µl
ROX reference dye II (Takara)	0.4 µl
DW	5.6 µl
Total	20 µl

\*4 µM primer (each) & 2 µM probe (each)

表3. 4Plexリアルタイム PCR の分析感度

病原体	標的遺伝子	検出感度 (fg genomic DNA)	備考
百日咳菌	IS481	1	4Plex 化による感度低下なし
パラ百日咳菌	IS1001	10	同上
<i>B. holmesii</i>	IS481	10	同上
	<i>recA</i>	100	同上
<i>M. pneumoniae</i>	ATPase	10	同上

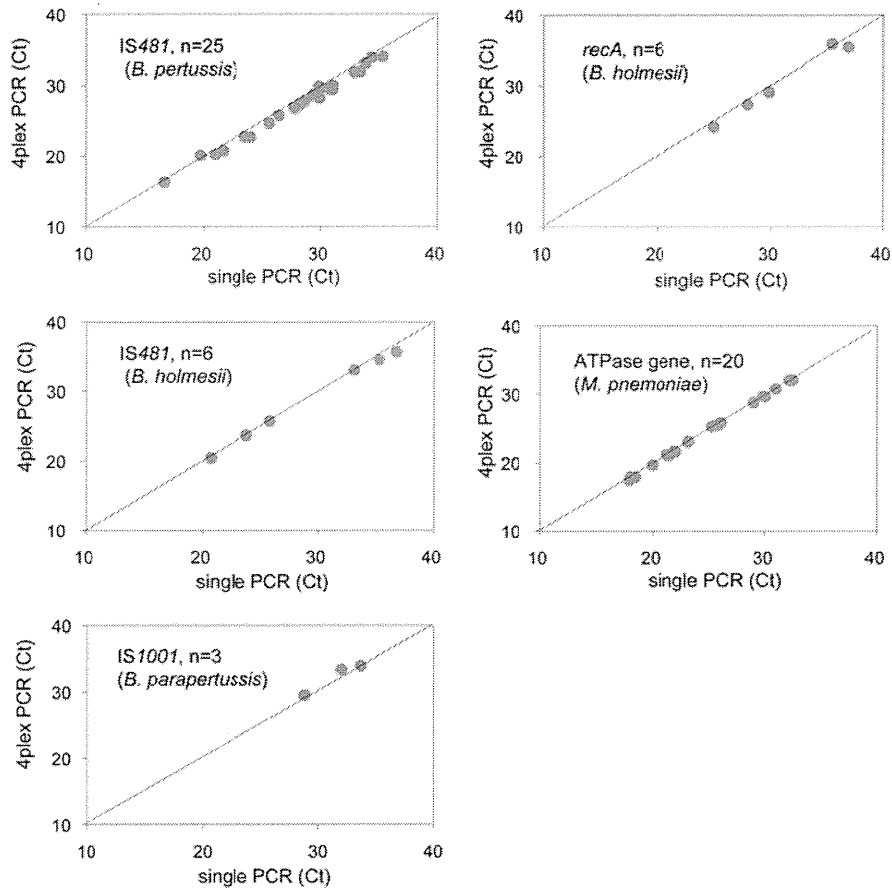


図1. 臨床検体を用いた4PlexリアルタイムPCRの感度評価  
百日咳菌, *B. holmesii*, パラ百日咳菌, マイコプラズマの患者検体を用いて4PlexリアルタイムPCRとsingleリアルタイムPCRのCt値を比較した。

表4. 百日咳疑い患者検体を用いた4PlexリアルタイムPCRの臨床評価

NIID ID	年齢	4PlexリアルタイムPCR				百日咳菌検査	
		百日咳菌	パラ百日咳菌	<i>B. holmesii</i>	<i>M. pneumoniae</i>	菌培養	LAMP
1751	9	-	-	-	-	-	-
1752	2	-	-	-	-	-	-
1753	6	-	+	-	-	-	-
1754	15	-	-	-	-	-	-
1755	6M	-	-	-	-	-	-
1756	2	-	-	-	-	-	-
1757	7	+	-	-	-	-	+
1758	10M	+	-	-	-	-	+
1759	11	-	-	-	-	-	-
1760	4	-	-	-	-	-	-
1761	9	-	-	-	-	-	-
1762	9	-	-	-	+	-	-
1763	15	-	-	-	-	-	-
1764	16	-	-	-	-	-	-
1765	1	-	-	-	-	-	-
1766	1M	+	-	-	-	+	+
1767	5	+	-	-	-	-	+

平成 25 年度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)「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」

(研究代表者：松井珠乃)

災害後の感染症発生の把握に有効なサーベイランスのあり方に関する研究

(東日本大震災後の感染症発生—公式情報と非公式情報の把握—)

研究分担者	砂川富正	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者	中島一敏	国立感染症研究所感染症疫学センター
	齊藤剛仁	国立感染症研究所感染症疫学センター
	高橋琢理	国立感染症研究所感染症疫学センター
	有馬雄三	国立感染症研究所感染症疫学センター
	八幡裕一郎	国立感染症研究所感染症疫学センター
	神谷 元	国立感染症研究所感染症疫学センター
	谷口清州	国立病院機構三重病院臨床研究部
	安井良則	大阪府済生会中津病院感染管理室

研究要旨

東日本大震災後の、災害そのものや避難所での生活に関連する感染症発生について、被災地の保健所などが把握、あるいは聞き及んだ非公式情報について昨年度まで収集してきた。その結果、被災地においては 2011 年当時に国立感染症研究所として発出したリスクアセスメントのアラートに概ね沿った感染症発生の状況であったことを確認してきた。さらに今年度は、法に基づく公式な情報についても把握し、分析しておくことが必要であると考えられた。その結果、レジオネラや破傷風においては比較的多くの報告が見られたが、他の全数感染においては極端な無報告、under-reporting と考えられ、また、全期間を通して高リスクとされた急性感染性胃腸炎、急性呼吸器感染症、インフルエンザ様疾患／インフルエンザ (ILI/flu) については、公式な感染症発生動向調査からは何の情報をもえることは出来なかった。大規模な災害後という緊急の状況下では通常 (公式) のサーベイランスが破綻することはやむを得ないことであるが、情報の把握を行い、適切な公衆衛生対応につなげていくためには、臨時のサーベイランスをどのように実施していくか、特に **Event-based surveillance (EBS)** を稼働させ、**Indicator-based surveillance (IBS)** と如何に組み合わせしていくか検討したうえで、適宜のリスク評価を行っていくことが重要であると考えられた。そのためのトレーニングを平常時から全国を対象に行っていくことが必要であり、今後も国内で発生が予想される自然災害後の感染症対策として重要であることが示唆された。

A. 研究目的

2011 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災直後より、国立感染症研究所感染症情報センター (現在の国立感染症研究所感染症疫学センター) は、被災地・避難所において警戒すべき感染症に関する情報発信を、主にホームページを通して継続的に行った。この情報発

信の根拠となる被災地・避難所における感染症発生については、システムチックな手法として、非公式情報を主な対象とした臨時のサーベイランスである **EBS (Event-based surveillance)**、**IBS (Indicator-based surveillance)** が共に構築されておらず、大きな課題を残した。その反省を受け、昨年度

は、東日本大震災後の被災地・避難所における感染症発生の実情について、主な被災地の自治体・保健所を対象としたアンケート調査を実施したほか、国立感染症研究所ホームページを通して定期的に公表したリスクアセスメントの有用性に関する評価、国立感染症研究所（岩手県は岩手医大を中心とする ICAT）より被災地の保健所を対象にツールとして提供し、実施された避難所サーベイランスの有用性についても現場の意見を収集した。以上は、今後の災害時における感染症情報の収集や対策の方法に関する備えを明らかにすることが主たる目的であった。

今年度は、東日本大震災における震災後感染症の実態について、感染症法に基づく感染症発生動向調査上で収集された公式情報について整理することを目的とした。これらにより、東日本大震災後の感染症の実態を、公式情報・非公式情報の両面から推測し、今後の有効な我が国の災害後感染症サーベイランスのあり方に資することが出来ると考える。

## B. 研究方法

東日本大震災当時、高～低リスクとした感染症を対象に、2011年第10週～35週の間診断され、感染症発生動向調査システム

(NESID)に報告された感染症症例を震災関連キーワードより検出し、記述的にまとめる。NESIDに登録されている症例には遅れ報告や削除例も含まれていると考えられ、震災当時の情報とは異なっている可能性がある。

実際に用いたキーワードは以下である。震災、津波、避難、被災、瓦礫、地震、仮設、避難所、震災関連疑い。他に、複数のキーワードとともに東日本大震災との関係が考えられたキーワードは、溺水、水系塵埃感染、土留め作業、仙台空港、原発、清掃、であった。

対象とした疾患（含む症候群）は以下の通りである。特に太斜字とした疾患については

震災発生後約半年の間、全期間でリスク高として警戒したものであり、中心に述べる。

- **急性胃腸炎**（3類全数、5類定点）
- **細菌性胃腸炎**（3類全数）
- A型肝炎（4類全数）
- E型肝炎（4類全数）
- レプトスピラ（4類全数）
- ツツガムシ病（4類全数）
- **急性呼吸器感染症 (ARI)**（その他）
- **インフルエンザ/ILI**（5類定点）
- 結核（2類全数）
- **麻疹**（5類全数）
- 風疹（5類全数）
- 流行性耳下腺炎（5類定点）
- 水痘（5類定点）
- **破傷風**（5類全数）
- 百日咳（5類全数）
- 疥癬（その他）
- 真菌感染症（例：カンジダ症）
- 血液媒介感染症(HBV/HCV/HIV)（4類、5類全数）
- レジオネラ症（4類全数）
- 創傷関連感染症（5類全数、その他）
- 細菌性およびウイルス性髄膜炎（5類全数・定点）
- ビブリオ・バルニフィカス感染症（その他）
- エロモナス感染症（その他）

## 倫理面への配慮

本研究で用いた感染症発生動向調査のデータのうち、特に1～4類感染症については個人情報が含まれるが、データ解析は国立感染症研究所内で行われ、また個人を特定できる情報を除外して利用しており、倫理上の問題が発生する恐れはない。

## C. 研究結果

### (1) 2類感染症



・結核（9例）：

2011年5月から8月までの間に、9例の結核患者の届出がなされた。男性5例、女性4例、年齢中央値75歳（0～86歳）であった。宮城県8例、福島県1例であった。病型として、肺結核が2例（20代、70代）、残る7例は無症状病原体保有者であった。避難所内での発症あるいは接触者調査の中で感染が確認された者が6例あり（66.7%）、残る3例は不明であった。

（2）3類感染症

・腸管出血性大腸菌感染症（1例）：

2011年7月に、女性1例（60代）の患者の届出がなされた。感染地域は岩手県内とされ、親せき宅他、避難所、仮設住宅への居住もあった。避難所における周辺の有症者は検出されなかった。

・細菌性赤痢・腸チフス・パラチフス（0例）

（3）4類感染症

・レジオネラ症（10例）

以下は病原微生物検出情報（IASR）Vol.34, p.160-161: 2013年6月号に掲載した文章を中心に構成している。2011年3月から9月までに報告され、該当した10例のうち、原発事故に伴う避難先での温泉における曝露の可能性など、直接的な環境曝露による影響が考えにくい事例を除いたところ、最終的に8例が該当したため、本報告書の分析の対象とした（表）。8例の年齢中央値は60歳（2～84歳）であり、病型としては全員が肺炎型であった。診断方法としては1例から喀痰を用いた病原体の分離が行われており、この1例を加えて全例がレジオネラ尿中抗原陽性であった。登録された臨床症状としては、発熱7例（87.5%）、肺炎7例（87.5%）、多臓器不全2例（25%）であり、後に確認された他1例の死亡の情報を含め2)、計3例の死亡（致命率：37.5%）が把握された。予想される感

染経路としては、2011年3月中に発病した者（4例）については、全員が「津波に巻き込まれた」こととされており、感染地域は岩手県沿岸部が2例、宮城県沿岸部が2例であった。この4例における男女比は1：3で、女性が男性の3倍多く認められた。2011年4月以降に発病した者（4例）については、全員が「浸水建造物清掃時」あるいは「がれき撤去等に関連する作業」に従事したことを挙げており（1例は温泉の可能性も否定できず）、感染地域は福島県沿岸部が1例、岩手県沿岸部が2例、宮城県沿岸部が1例であった。この4例は全員が男性であり、3月中の発病例との著しい性差の違いが観察された。

・A型肝炎・E型肝炎・レプトスピラ・ツツガムシ（0例）

（4）5類感染症

・破傷風（13例）

2011年3月から5月にかけて発症し、東日本大震災に関連していることが示唆され、NESIDに報告された患者は13例であった。男性5例、女性8例であり、年齢中央値は69歳（56～82歳）であった。創傷感染として受傷機会において津波の記載があったのは4例であった。

・麻しん・風しん・流行性耳下腺炎（0例）

（5）定点把握疾患

・水痘・インフルエンザ・百日咳・細菌性髄膜炎（不明）：震災により診療が困難とする情報が追記されていた例は10以上見られたが詳細は不明であった。

（6）その他

・急性呼吸器感染症・疥癬・真菌感染症・血液媒介感染症・創傷関連感染症・ビブリオ感染症・エロモナス感染症（感染症サーベイランス上に項目なく情報収集不能）

#### D. 考察

昨年度の本研究班に報告書の中で、国立感染症研究所より感染症リスクアセスメントとして示した疾患（あるいは症候群）と、実際に被災地・避難所にて観察された疾患（症候群）とはほぼ一致していたことを示した。過去の世界的な災害後の感染症の発生と一致するところも多数認められた（例：災害後1カ月以内の破傷風の多発、急性胃腸症候群・急性呼吸器症候群の継続的な発生）。今回、キーワード検索を行い検証した結果、大きく以下のような状況が発生している可能性がある。

- ・2類感染症である結核については、9例の報告があったが、うち7例は無症候性病原体保有者であり、肺結核患者は2例に留まった。噂情報などからはもっと多い集団発生があった事がわかっており、過少報告が推定される。
- ・全数把握の3類疾患、4類疾患の大半は報告されていない、あるいは非常に限定的な報告に留まっていたことが考えられる。EHECなど、正式な届出のためにはベロ毒素の検出が必須のものもあることから、災害発生時などの緊急事態において、やはり高リスクとされる疾患については、どのように検査をサポートしていくかという仕組みについて考慮しておく必要がある。

- ・レジオネラについては以下の考察を行った（IASR 文案を再編集する）。

東日本大震災に関連したレジオネラ症に関する文献は多くはないが、2つのケースレポート (Inoue, *et al.*, Tsunami lung, *J Anesth* 26(2): 246-249, 2012, 4) Ebisawa, *et al.*, *Internal Medicine* 50(19): 2233-2236, 2011) の中で報告された女性患者のうち、33歳女性 (Inoue 報告)、75歳女性 (Ebisawa 報告) は、感染症発生動向調査の患者情報より報告した表中のそれぞれ No.2、No.3 の症例に該当するものと思われる。Inoue より紹介された3例には、喀痰から *Legionella pneumophila* に加えて

*Stenotrophomonas maltophilia*,

*Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas*

*aeruginosa* が分離された33歳女性 (表中の No.2) 以外にも、*Stenotrophomonas*

*maltophilia* が分離された87歳、細菌検査不能の86歳が含まれるが、いずれも津波から救助後、震災翌朝にヘリコプターで内陸部の医療機関において集中治療を受けたものの死亡している。また、Ebisawa が報告した75歳女性はレジオネラ尿中抗原陽性であったこと以外に、膿胸例の胸水検体から

*Escherichia coli* が分離されている。これらは、東日本大震災において、特に津波被災の状況下で、下気道における呼吸器疾患が溺水や泥水 (感染症発生動向調査に記載された表現より、土壌を含むと解釈できる) による誤嚥を伴い様々な病原体による誤嚥性肺炎が発生したことを示唆している。この所見は、

2004年に東南アジアを襲った津波の際にも、多数の外傷を伴いながら、多くの患者の胸部X線で、肺炎および肺臓炎が認められ、微生物学的には多様な菌が同定された現象と共通している (一部は多剤耐性菌)。発生動向調査が真の患者発生に対してどの程度

under-reporting になっているかなどの制約にもつながることとして、東日本大震災を含めてレジオネラ属菌が、どの程度の頻度でこのような肺炎・肺臓炎の発生に寄与していたかは不明である。しかし、災害下の直接的な環境への曝露によって発生しうる感染症として注意すべきものであることは間違いない。今回のまとめにおいて、津波被災によるレジオネラ属菌の曝露を受けた時期と、その後の浸水建造物清掃作業や、がれき撤去・関連作業時のレジオネラ属菌の曝露を受けた時期に大別できることは興味深い。レジオネラ症が、先に述べたように津波被災にのみ伴って発生するのであれば、WHO (世界保健機関) による災害のサイクルの考え方では、災害発生直後の超急性期 (0~3日間程度) にのみ注

意すべき疾患と考えられる。しかし、実際には、外部からの援助が入る時期、すなわち、急性期から亜急性期（WHOによると3～14日間程度。今回の広域の激甚な災害下においてはこの時期はかなり長かったと考えられる）にまで、その発生を考え、警戒する必要がある疾患にも分類されることになる。また、4月以降に発病した4例すべてが男性であったことは、災害後の清掃やがれきへの対応を行う者（負荷が多い作業に対しては男性が多く従事するものと思われる）に対しては、環境からのレジオネラ属菌の曝露に対して特別な注意を払う必要があることを示唆する。リスクの高い集団に対する情報の啓発強化と、予防として防塵マスクの着用などの対応を徹底することが重要である。

・5類疾患である破傷風については、先に東日本大震災関連の破傷風症例についての報告が2回にわたって、感染症週報 IDWR に掲載されている（2012年第44号<速報>：  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/tetanus-m/tetanus-idwrs/2937-idwrs-1244.html>。

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/tetanus-m/tetanus-idwrs/2949-idwrs-1245.html>。

これらの中では、10例の報告についての詳細な臨床経過などが有用な情報としてまとめられている。破傷風はレジオネラなどとともに、災害発生後の超急性期～急性期に問題となる感染症である。なぜ、他の疾患に比較して（あくまで推定として）高率に報告されたかについては、重症度が高く、症状が特徴的な疾患であることが可能性の一つとして考えられる。

・全期間においてリスク高とされた、急性感染性胃腸炎、急性呼吸器感染症、インフルエンザ様疾患／インフルエンザ（ILI/flu）については、国内現行のサーベイランス体制では、5類の小児科定点把握疾患であり、把握不能であった。疾病負荷の推定はおろか、アウトブレイクの検出などを行うことは困難であった。これらを解決するためには、「イベント」

あるいは「アウトブレイク」のサーベイランスを行うことが必須である。概念を図に時系列とともに列挙した。EBSと、臨時の症候群サーベイランスなどのIBSを以下に入れ込んでいくか、その都度のリスク評価の実施をどのように行っていくかが課題である。

なお、震災後の超急性期から急性期にかけては、サーベイランスを含む現場のmanagementのために、日頃から地域のトレーニングを行っておくことは大事なことであることには疑問を挟む余地は無い。しかしながら、当時を振り返ると、現場でCrisis managementを行っていたのは、被災地の保健所職員とか、小学校／中学校のスタッフの方達であり、自分たちも被災者である人々であった。家族が行方不明になっているにもかかわらず、精力的に避難所の運営を行い、サーベイランスに協力し、そして全国からくるボランティアの方たちの振り分けとかオリエンテーションをしていたことが思い出される。このようなことは、実際に家族を失った状況にある被災者でもある現地のリソースに頼り切ってはいけないと考える。このような役割こそ、外部からチームとして入って、被災者のためのManagementを行い、感染症サーベイランスのシステムを立ち上げ、リスクアセスメントを行わなければいけないのではないか。おそらく日本が支援を受ける立場の国々であったならば、即座にWHOなどが入ってきて、全体をmanageしたことが予想出来る。今後どこが被災地になるか分からない災害大国としての日本の状況において、国家的な危機管理プランとして、全国でこのようなトレーニングを行っていくべきであると考ええる。

（謝辞）国立感染症研究所感染症疫学センター第2室の徳永真理子さんにデータ収集のご協力をいただいたことを心より感謝申し上げます。

## E. 結論

東日本大震災後の感染症発生について法に基づく公式な情報を把握・分析を試みたところ、レジオネラや破傷風においては報告が見られたが、他の全数感染においては under-reporting と考えられ、また、全期間を通して高リスクとされた急性感染性胃腸炎、急性呼吸器感染症、インフルエンザ様疾患／インフルエンザ (ILI/flu) については、何の情報をもえることは出来なかった。緊急の状況下で EBS と IBS を如何に組み合わせて、リスク評価を行っていくこと、そのためのトレーニングを平常時から全国を対象に行っていくことが重要であることが示唆された。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

1. 論文発表 (著書を含む) なし
2. 学会発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図表

表. 感染症発生動向調査に報告された震災関連のレジオネラ症の情報 (n=8)

No	感染地域	性別	年齢	職業	病型	発病年月日	初診年月日	診断方法	予想される感染経路	転帰
1	岩手県沿岸部	女	2	幼児	肺炎型	2011年3月11日	2011年3月12日	尿中抗原	津波に巻き込まれた	死亡
2	岩手県沿岸部	女	33	主婦	肺炎型	不明	2011年3月14日	分離, 尿中抗原	津波に巻き込まれた	死亡
3	宮城県沿岸部	女	75	無職	肺炎型	2011年3月17日	2011年3月17日	尿中抗原	津波に巻き込まれた	
4	宮城県沿岸部	男	61	運転手	肺炎型	2011年3月18日	2011年3月20日	尿中抗原	津波に巻き込まれた	死亡 <sup>2)</sup>
5	福島県沿岸部	男	70	会社員	肺炎型	2011年4月17日	2011年4月20日	尿中抗原	浸水建物清掃時, 温泉の両方の可能性	
6	岩手県沿岸部	男	48	営業	肺炎型	2011年4月27日	2011年4月30日	尿中抗原	がれき除去作業など	
7	宮城県沿岸部	男	64	無職	肺炎型	2011年8月5日	2011年9月5日	尿中抗原	浸水建物清掃時の可能性	
8	岩手県沿岸部	男	59	漁師	肺炎型	2011年9月11日	2011年9月15日	尿中抗原	がれき関連作業	

No.4の転帰については、文献2)より情報を把握している

IASR

(文献 2) 具 芳明, 東日本大震災と感染症・感染対策, 2011年8月6日第4回感染症態研究フロンティアプレゼンテーション

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2252-related-articles/related-articles-400/3598-dj4003.html>

図. 災害後感染症サーベイランスの概念整理

- 超急性期(発災後3日、1週間程度)
  - Event-based surveillance (EBS)
- 急性期(～4週間程度)
  - EBS継続・症候群サーベイランスの実施
- 復興期
  - 徐々に通常のサーベイランスへの移行
- 静止期:トレーニングの実施



(課題) 上記を法に基づく公的なサーベイランスの仕組みに如何に入れ込み and/or 実働上の体制を整えていけるか

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業  
研究報告書

イベントベースサーベイランス (EBS) に適したデータベース (アウトブレイクトラッキングシステム : OTS) の開発に関する研究

研究代表者	松井 珠乃	国立感染症研究所感染症疫学センター第一室長
研究分担者	中島 一敏	国立感染症研究所感染症疫学センター主任研究官
研究協力者	加納 和彦	国立感染症研究所 感染症情報センター研究官
	八幡裕一郎	国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官
	山岸 拓也	国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官
	砂川 富正	国立感染症研究所 感染症情報センター第二室長
	神谷 元	国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官

研究要旨

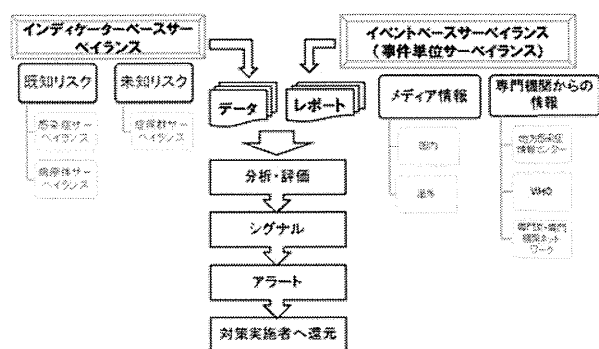
1990 年台前半に新興感染症(emerging infectious diseases)の概念が提唱され、感染症危機管理の重要性が認識されるに至った。新興感染症対策、感染症危機管理の第一歩は、新たな感染症や通常見られない感染症の集積 (cluster) を早期に探知するサーベイランスである。患者個々の届け出を求める様な従来型のインディケーターベースサーベイランス (IBS) では十分にカバーできないことから、事件単位での報告を求めるイベントベースサーベイランス (EBS) が必要とされている。我が国には、EBS に適したデータベースが存在しなかったことから、昨年度まで、EBS に適したデータベースであるアウトブレイクトラッキングシステム (OTS) を開発し、運用してきた。

今年度は、今後、OTS を自治体等の組織に導入する上でのデータベース自体の問題点を特定し、バージョンアップを行った。現行のバージョンにおける複雑なデータベース構造をシンプル化し、アウトブレイクレポート機能の改善を行った。結果、任意の組織への導入が容易になった。今後は、複数の組織で試験的導入を行うなどを行い、検証することが必要と考える。

## A. 研究目的

感染症危機管理の第一歩は感染症危機の探知である。そのためには、従来型のインディケーターベースサーベイランス（IBS）では不十分で、イベントベースサーベイランス（EBS）が必要とされる。2005年に改正された国際保健規則（International Health Regulations: IHR）では、各国でその運用が求められている。

図, IBS と EBS の概念



しかし、我が国では、まだ、公的なシステムとしての EBS は存在しておらず、それに適したデータベースも無いことから、昨年度まで EBS 用のデータベースとして Outbreak Tracking System (OTS) の開発を行ってきた。今年度も OTS の機能強化のため、引き続きデータベース開発を継続した。

## B. 研究方法

- ・現在の OTS の課題の特定

日々の OTS 運用を行っている担当者に、現在の OTS における問題点につき聞き取りを行い、改善が必要な項目を特定した。

## C. 研究結果

現在の OTS の課題

- (1) データベース構造が複雑な事に起因すると考えられるアクセスの不安定さ

現在の OTS は、主データベースと、画像保管データベースからなっており、主データベースが画像保管データベースを参照する構造となっている。そのため、データベースが重くなっている上、データベースの設定が複雑になっていた。これは EBS の普及に妨げとなることが考えられたため、画像保管機能を削除することとした。

- (2) アウトブレイクレポートの発行者

現在のバージョンのアウトブレイクのレポート作成機能では、発行者を「国立感染症研究所感染症情報センター」となるように設計されていた。今後、OTS を自治体など他の組織でも利用されることを考慮した場合不都合が生じるため、組織名を任意に変更できるよう修正することとした。

Event ID	System Name	Disease	Event ID	Event Name
20130301	...	...	...	...
20130302	...	...	...	...
20130303	...	...	...	...

Event Name	System Name	Disease	Event ID
...	...	...	...

Risk Assessment  
 Serious Impact (SPIH)  
 Unusual or unexpected (UAC)  
 Event System (ES)  
 Travel or trade-related (TTR)  
 NID/IDC exposure (NIC)  
 Multi-professional (MP)

INITIAL REPORT  
 SPIH  
 UAC  
 ES  
 TTR

- (3) マルチプラットフォームへの対応  
今年度新規に導入したコンピューターは

Windows8であったため、OTS運用に利用しているパソコンは、Windows8、Windows7が混在する状況となった。また、マイクロソフトアクセスも複数のバージョンが用いられているため、このようなマルチプラットフォームへの対応を検証する必要があると考えられた。

#### ・OTSのバージョンアップ

予算の関係上、今年度のバージョンアップは(1)及び(2)を対象に行なった。

その結果、データベースの構造はシンプルとなり、導入が容易になった。また、レポート発行者を任意に設定できるようになったため、自治体におけるOTSの導入も用意になったと考えられる。

マルチプラットフォームについては、バージョンアップ版のOTSで現時点においては安定して稼働している。

#### D. 考察

今年度、本分担研究者は別途、日本におけるEBSの必要性に関する研究も行っており、日本の危機管理においてEBSが必要との結論を得ている。今後、EBSを普及させるためには、導入が容易なデータベースが必要となる。今年度のOTSのバージョンアップは、複数の組織での導入に、より容易なものとなった。今後は、複数の組織で試験的導入を行うなどを行い、検証することが必要と考える。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業

研究報告書

我が国におけるイベントベースサーベイランス（EBS）のあり方に関する研究

研究代表者	松井 珠乃*	国立感染症研究所感染症疫学センター第一室長
研究分担者	中島 一敏*	国立感染症研究所感染症疫学センター主任研究官
研究協力者	関谷 悠衣*	厚生労働省大臣官房厚生科学課長補佐
	斎藤 智也*	厚生労働省健康局結核感染症課長補佐
	田中 誠*	中国四国厚生局食品衛生課長
	山口 亮	北海道旭川市保健所長
	松館 宏樹*	岩手県医療推進課主任
	菊池 圭*	岩手県医療推進課
	緒方 剛*	茨城県筑西保健所長
	増田 和貴*	東京都足立保健所保健予防課長
	大平 文人*	大阪府健康医療室地域保健感染症課主査
	中瀬 克己*	岡山市保健所長
	杉下 由行	東京都健康安全研究センター健康危機管理情報課疫学情報担当課長
	岡部 信彦	川崎市健康安全研究所長
	三崎 貴子*	川崎市健康安全研究所企画調整課長
	鈴木 智之*	滋賀県衛生科学センター健康科学情報担当
	調 恒明*	山口県環境保健センター所長
	谷口 清州*	国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室長
	吉田 真紀子*	亀田総合病院地域感染症疫学・予防センター副センター長
	加來 浩器*	防衛医学研究センター感染症疫学対策研究官 教授
	押谷 仁	東北大学医学系研究科微生物学分野教授
	神垣 太郎*	東北大学医学系研究科微生物学分野助教
	金谷 泰宏*	国立保健医療科学院健康危機管理研究部長
	春日 文子	医薬品食品衛生研究所安全情報部長
	窪田 邦宏*	医薬品食品衛生研究所安全情報部第二室長
	天沼 宏*	医薬品食品衛生研究所安全情報部
	松井 珠乃*	国立感染症研究所感染症疫学センター第一室長
	砂川 富正*	国立感染症研究所感染症疫学センター第二室長
	山岸 拓也*	国立感染症研究所感染症疫学センター主任研究官
	八幡 裕一郎*	国立感染症研究所感染症疫学センター主任研究官

\* : ワークショップ参加者

## 研究要旨

世界的な健康危機管理においては、想定外の公衆衛生事件/アウトブレイク（公衆衛生イベント）を迅速に探知する必要がある。従来、様々な公衆衛生イベントを探知するため、症例、症候群、病原体検出等の感染症情報を系統的に収集、分析、還元するサーベイランス（インディケーターベースサーベイランス：IBS）が広く用いられていたが、想定外のイベントを探知することは困難とされていた。その課題を克服する鍵とされ世界で近年新たに用いられるようになったのが、イベントベースサーベイランス（EBS）である。しかし、我が国の探知システムは、我が国の公衆衛生システムの文脈で構築される必要があり、また、現実に発生した現場の経験をもとに検討されるべきである。本研究では、我が国で発生した健康危機管理事例とその対応の経験や知見をもとに、我が国の健康危機管理における EBS の必要性、EBS が必要な健康危機管理分野、課題等について専門家で議論し、専門家間の合意文書を作成するため、ワークショップを行った。

我が国で近年発生した健康危機管理事例を概観し振り返ることで、現在の健康危機管理システムでは、迅速な把握と対応ができない分野があることが確認された。今後このようなギャップを埋め、健康危機管理体制を強化する上で、EBS 及び急性公衆衛生イベントに対するリスク評価システムは必要である。しかし、自治体では、国際保健規則の仕組みや国内における危機管理体制との連携の必要性、EBS やリスク評価についての周知が不十分である。国から、それらの周知を図るとともに、具体的な指針を示すことが求められる。さらに、保健所、都道府県等、地方厚生局、国で、探知とリスク評価のシステム、人材育成、情報共有、情報還元・活用システムの構築、強化が必要となる。健康危機管理には、担当者の対応能力を基盤としてその上にこの力を活かすための公式な支援体制も必要である。リスク評価の基準や様式の開発と研修や実地の場面对応等を通じた対応能力を確保し、地域における連携モデルを構築し、ひいては全国的なシステムを整備することが求められる。

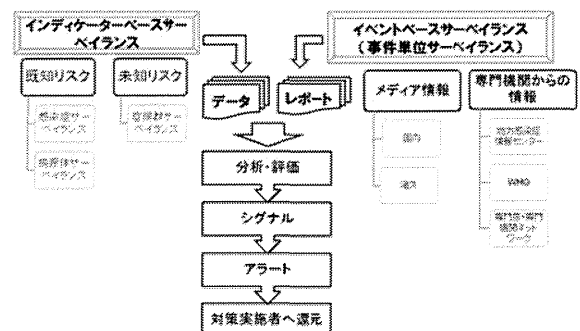
### A. 研究目的

世界的な健康危機管理においては、想定外の公衆衛生事件/アウトブレイク（公衆衛生イベント）を迅速に探知する必要がある。近年我が国でも、新興感染症、新たな薬剤耐性菌、原因不明疾患、有害物質の食品への混入、化学物質による環境汚染、人為的な病原微生物散布、大規模災害等、様々な健康危機事件が発生している。

従来、様々な公衆衛生イベントを探知するため、症例、症候群、病原体検出等の感染症情報を系統的に収集、分析、還元するサーベイランス（インディ

ケーターベースサーベイランス：IBS）が広く用いられていたが、想定外のイベントを探知することは困難とされていた。その課題を克服する鍵とされ世界で近年新たに用いられるようになったのが、イベントベースサーベイランス（EBS）である。（図）

図、IBS と EBS の概念



例えば、世界保健機関（WHO）では、国際保健規則（IHR）に基づき、公衆衛生イベントの早期探知と対応のため、EBS を活用している。欧州連合（EU）では、感染症サーベイランス 5 カ年戦略（2008-2013）で、EBS を、公衆衛生イベント探知の重要なシステムと位置づけ、全ての EU 加盟国にその運用を目標として設定している。

しかし、我が国の探知システムは、我が国の公衆衛生システムの文脈で構築される必要があり、また、現実に発生した現場の経験をもとに検討されるべきである。

本研究は、我が国で発生した健康危機管理事例とその対応の経験や知見をもとに、我が国の健康危機管理における EBS の必要性、EBS が必要な健康危機管理分野、課題等について専門家で議論し、合意文書を作成する事が目的である。

## B. 研究方法

### 1. 研究協力者・ワークショップメンバー構成

ワークショップがシステム論に留まらず、国内の事例経験に基づいた議論とするため、研究協力者・ワークショップメンバーは、健康危機管理行政の制度に造詣の深い専門家に加え、国内外の健康危機事例の現地調査対応の豊富な経験を有する専門家を選出した。

具体的には、国内の公衆衛生行政における健康危機管理の実務者、健康危機管理専門家、健康危機事例の調査対応の経験をもつ専門家、世界保健機関（WHO）で国際的な感染症危機管理事例対応、国際保健規則（IHR）に基づく対応の実務経験を有する専門家、国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース（FETP）にて国内外の健康危機事例の実地疫学調査の経験をもつ専門家等である。

### 2. ワークショップの日程とプログラム

日時：2013年12月16日（月）～17日（火）

プログラム

12月16日（月）

10：00～10：15

- ・ 研究班研究代表者挨拶 国立感染症研究所 松井珠乃
- ・ 分担班の目的、ワークショップ企画説明 国立感染症研究所 中島一敏

10：10～11：10 プレゼンテーション総論

- ・ 世界の感染症危機管理 IHR の考え方と EBS 国立病院機構三重病院 谷口清州
- ・ WHO 西太平洋地域事務局における Event-based surveillance と人材育成 国立感染症研究所 松井珠乃
- ・ 健康危機管理の枠組みについて 厚生労働省健康局結核感染症課 齋藤智也
- ・ 健康危機管理と H-Crisis 国立保健医療科学院 金谷泰宏

11：30～13：30 プレゼンテーション各論(健康危機事例)

- ・ (国内の新興感染症) 重症熱性血小板減少症候群(SFTS) 山口県環境保健センター 調 恒明
- ・ (薬剤耐性菌/院内感染) 新規の薬剤耐性菌の発生～NDM-1 を例に～ 国立感染症研究所 山岸拓也
- ・ (原因不明疾患) スギヒラタケ脳症 旭川市保健所 山口 亮 東北大学 神垣太郎
- ・ (輸入食品) 農薬入り餃子事件と NESFD 構築の経緯 厚生労働省中国四国厚生局 田中 誠

- ・ (化学物質) 化学物質とイベントベースサーベイランス ヒ素中毒の事例  
茨城県筑西保健所 緒方 剛
- ・ (健康被害の無いバイオテロもどき) A カルト教団による異臭騒ぎ  
防衛医学研究センター 加來浩器
- ・ (災害) 災害と EBS-東日本大震災など-  
国立感染症研究所 砂川富正

13:30-14:00

- ・ グループワークを始めるにあたって(急性イベントのリスクアセスメント)  
国立感染症研究所 中島一敏

14:00-15:30 グループ討論

テーマ1:「日本の健康危機管理に EBS は必要か/急性イベントの RA は必要か」

テーマ2:「日本の健康危機管理において EBS はどのような分野に必要か」

テーマ3:「EBS を日本で実践する上での課題について」

16:00-17:00 全体討論

合意形成「EBS を実践するために必要なこと」

12月17日(火)

ドラフティング(ドラフティンググループ)

## C. 研究結果

プレゼンテーション内容に関しては、別冊報告書に記す。グループ討論による、我が国の健康危機管理における EBS の必要性と課題に関する合意は以下のとおり。

### テーマ1 日本の健康危機管理に EBS は必要か/急性公衆衛生イベントのリスク評価は必要か

日本の健康危機管理において、イベントベースサーベイランス(EBS)は必要である。

日本では、感染症分野の健康危機事例の探知では、感染症発生動向調査(NESID)を基本としている。しかし、感染症発生動向調査はインディケーターベースサーベイランス(IFS)の一つであり、定義に合致した疾患、症候群を対象とし、またその報告対象も限られている。感染症発生動向調査の目的は、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律によっており、法の目的である「感染症の発生を予防し、及びそのまん延の防止を図り、もって公衆衛生の向上及び増進を図る」と広く定義されているものの対象となる感染症は列記型で限定されている。報告受理に止まらず、感染症の発生の状況、動向及び原因の調査について規定されているものの、健康危機事例の探知は明示されていない。このため、例えば危機事例の可能性のある病原体の検査を行う際には、法に定義された疾患との関連性を根拠とする必要があるなど制約と運用・解釈における地域差がある。IFSで全ての健康危機事例を探知する体制は不十分であり、EBSの導入によって補完することが必要である。

### テーマ2 日本の健康危機管理において EBS はどのような分野に必要か?

健康危機管理の対象は、感染症、食中毒、飲料水、医薬品その他何らかの原因により生じる国民の生命、健康の安全を脅かす事態とされるが、感染症法による感染症発生事例対応、食品衛生法による食中毒対応等、既存の衛生行政で速やかな探知や対応が行われている事例に関しては、新たなサーベイランスの仕組みとしてのEBSの導入は不要である。また、当初、対応部局が明確でなく、EBSで探知された事例