

れる鳥インフルエンザH5N1等の二類感染症では、検査結果に基づき、患者の入院措置等の感染拡大防止策がとられる。また、麻しん、風しんについても、それぞれの感染症特定予防指針に基づき地方衛生研究所において実施するPCR検査による早期の診断結果が、自治体の感染拡大防止策の根拠となる。麻しん、風しんの指針では、我が国における排除目標を掲げており、地方衛生研究所において決定されるウイルスの遺伝子配列情報が排除状態を証明する科学的根拠となる。

この様に、自治体による感染症の検査は極めて重要であるが、これまでその検査の精度を保証する法的規定はなかった。加えて、近年の地方分権、自治体の財政難により、多くの地方衛生研究所では、機能低下が起こっており、地方衛生研究所と国立感染症研究所の協同によって全国に張り巡らしている病原体の監視ネットワークが機能不全に陥る可能性もある。

平成26年11月14日に成立した「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の一部を改正する法律」では、検体検査の質の向上を図るため、「知事が入手した検体について、知事による検査の実施、検査基準の策定、厚労大臣から知事に対する提出の要請」の規定が設けられた。国及び自治体による感染症の検査を法律で規定することにより感染症対策の強化を図ることがこの法改正の目的の一つである。感染症の行政検査は、感染症発生動向調査事業実施要綱（以下、実施要綱）に基づいて実施されているため、今回の法改正に伴い平成11年に施行された実施要綱を見直し、病原体検査の方法、精度管理等について記載する必要がある。

この法改正によって、自治体による感染症の検査の質を確保するための明確な規定が初めて定められる。既に規定が設けられている食品衛生法における化学的検査と異なり、感染症の検査は検査対象となる疾患は多岐にわたり、また一つの感染症に対する検査方法も多様である。従って、精度管理の導入については検査の特性を踏まえて慎重に行う必要がある。また、地方衛生研究所における調査研究は、我が国の公衆衛生の最前線における感染症対策に対して重要な貢献を行ってきた。さらに、感染症法で規定されていない原因不明の感染症について病原体の検索を行う事も地方衛生研究所の重要な役割の一つであり、今後この重要性は増していくと考えられる。

今回の法律改正により、結果的に感染症危機管理に必要な地方衛生研究所の柔軟な検査対応能力が後退することは避けなければならない。

このことを踏まえて、平成26年度「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」研究班では、1. 自治体における感染症検査の精度管理のあり方、2. 感染症発生動向調査事業で実施される個々の感染症の検査の目的、3. 五類感染症の適切な検査数、4. 結果の利用、5. 今後の方向性、6. 全国でサーベイランスを効果的に実施するためのレファレンスセンター事業、について検討を行った。これに基づき以下にとりまとめた。

## 1. 地方衛生研究所における検査の質の確保について

基本的考え方：感染症の検査の質の確保については、感染症検査の特殊性を理解した上で行う必要がある。感染症の検査においては、1つの病原体の検査についても、複数の方法が存在する 경우가多く、検体の種類、検査の頻度、目的等に応じて使い分けられている。また、新興感染症の場合は標準的な検査方法が確立されていない場合もある。原因究明を目的とする検査では確立された道筋がなく、臨床診断から検索すべき病原体を推測して検査を行い、正解にたどり着く場合が少なくない。従って、通常の検査にはある程度の自由度を残す必要があり、厳格な精度管理は、検査結果が、入院措置、就業制限等、公衆の社会的活動に影響を与える対策の根拠となる検査であり、且つ確立した検査法が存在する検査について適応されるべきである。

### (1) 検査のための標準作業書

検査の正確な実施のためには、検査マニュアルを用意する必要がある。地方衛生研究所で検査を行う感染症について現在すでに作成され国立感染症研究所のホームページに公開されている「病原体検出マニュアル」をもとに、標準となる検査マニュアル（検査標準作業書）を地方衛生研究所全国協議会が国立感染症研究所の支援を受けて作成し、これをひな形にして各地方衛生研究所で検査標準作業書を作成することが想定される。このため、国立感染症研究所は、病原体の変化及び新規の検査方法等について常に情報を収集し、検査法の開発、検証を行い、病原体検出マニュアルを常に最新の知見、技術が盛り込まれたものとするため定期的に改訂し、地方衛生研究所の担当者と共に検証する必要がある。

### (2) 検査結果の記録

検査結果の記録は、必要が生じた場合には第三者等によって検査が適切に行われたことを評価できるようにするために一定期間保存しておく必要がある。

### (3) 検査の質を確保するための体制

検査の質を確保するためには、検査機関における管理体制を確立する必要がある。それには1. 全体を統括する統括責任者、2. 標準作業書、検査の記録などを管理する直接の責任者、3. これらを客観的に評価する責任者、の3者を少なくとも置く必要がある。病原体検査の法的位置づけが明確となるのに伴い、上記の体制について、本庁を含めた行政組織の中でどのように役割分担すべきかを検討する必要がある。

### (4) 人材育成

検査の精度を確保し維持するためには、人材の確保とその教育が最も重要である。感染症の検査では、検査の実施者は病原体取扱者として、病原体による感染、漏洩等の事故を防ぐためのバイオセーフティーに関する基礎知識を最低限必要とする。また、地方衛生研究所では高度な技術を必要とする検査を行うため、検査の実施者

に対して、施設内部におけるOn-the-Job Trainingを計画的に実施すると共に、国立保健医療科学院など国が提供する実技を含む研修を、計画性をもって定期的な受けさせる必要がある。また、予期しない新興感染症などに対応する能力を培うために関連学会などに出席し最新の知識を取り入れることが望ましい。加えて、感染症検査に初めて精度管理を導入することから精度管理責任者が行うべき業務の方法を確立しその研修を行う必要がある。

#### (5) 機器の保守管理

感染症の検査のためには検査機器が必要であり、正確な検査結果を得るためには機器が正常に稼働することが必須である。そのためには、遺伝子配列決定装置（シーケンサー）、リアルタイムPCR、安全キャビネット、遠心分離機など少なくとも主要な機器について年間保守管理点検計画を作成し、機器保守管理契約等により保守管理を実施する体制が必要であり、そのための予算を確保する必要がある。

#### (6) 検査施設

病原体の取り扱いには病原体の分類に応じて、バイオセーフティーの規定を遵守して行う。遺伝子検査は、陽性対照DNAやPCR増幅産物の混入による疑陽性結果を防止するため、核酸抽出作業を行う室と遺伝子増幅産物の検出作業を行う室が明確に区分されていなければならない。さらに、試薬の調整を行う場所は他と区分されていること。なお、空調設備は前記の室ごとに独立していること、これらの実験室の配置は作業導線が互いに試薬等の混入を防止するための配慮を行うことが望ましい。

#### (7) 検体の採取、搬送と保管

自治体(都道府県等)は、感染症発生動向調査事業における病原体検査を実施するにあたり、検体の採取及び搬送を円滑に行うための実施体制を整備する必要がある。また、病原体検査の検体は、希少感染症や新興感染症などの検査診断、季節的に流行する感染症の監視を目的とした臨床検体及び、三類感染症の腸管出血性大腸菌や二類感染症の結核菌の分子疫学解析を目的とした病原体が想定される。これらいずれの場合においても、検査の質を確保するためには、検体の採取と検査機関までの搬送は適切に行われなければならない。検体の採取は、主に医療機関や検査機関が担い、搬送は、保健所職員だけでなく民間輸送業者に委託することもあることから、自治体(都道府県等、保健所設置自治体)は、病原体検査に責任を持つ立場から、検体採取及び搬送に係る実施要領を作成し、関係機関に周知する必要がある。

#### (8) 検査結果の総合的判定(都道府県知事等による)

検査結果は、患者の疫学情報、臨床症状と照らし合わせ、総合的に判断して整合性がとれていることを確認したうえで最終的な検査判定結果とする必要がある。検査結果が患者の入院の根拠等となる新型インフルエンザ、二類感染症、また積極的な感染拡大防止策が必要な麻しんや風しんなど、個別の検査結果がもたらす社会的

影響が大きい検査については、検査担当者と感染症の専門家が議論して正しい判定結果を導き出す体制を準備することが望ましい。なお、検査結果は法律に基づき都道府県知事等が国等に提出することとなるため都道府県知事等は、検査結果を正しく得るための体制を構築する必要がある。

## 2. 感染症発生動向調査事業における病原体検査の目的

### (1) 病原体調査の目的

感染症の発生情報を正確に把握し分析した結果を医療関係者へ情報提供し、わかりやすく国民に情報発信することは、感染症対策の基本となるものである。これまでも医師等の医療関係者の協力のもと、的確な体制を構築すべく努めてきた。

患者情報の収集等については、感染症法に規定されているものの、病原体検査に必要な検体等の提供あるいは自治体の検査の実施等については、長らく明文化されておらず、各自治体/地方衛生研究所による不断的努力により実施されてきた。

今般の改正にあたり感染症法に基づく病原体検査の目的を明確にしておく必要がある。

1) 国民の健康に重大な影響を及ぼす一類、二類感染症については、危機管理の観点から、感染症の特徴に応じた対策を迅速に講じる必要があるために、検体を確保し、また精度の高い検査を実施することで病原体の性状を正確に把握し、入院等勧告措置のための根拠として検査を行う。結核菌については、分子疫学を行うことにより集団発生等における疫学的裏付けを行う。

2) 三類、四類、五類全数把握感染症に関しては診断の確定や、病原体情報による知見に基づく対策を講じる（広域散発事例の発見、輸入感染症の動向把握、薬剤耐性菌の地域での広がり等）ために実施する。

3) 季節性のインフルエンザについては、ウイルスの分離及び遺伝子情報等を収集・解析することにより、病原体の性状の変化の把握、薬剤耐性株の発生状況の把握、ワクチン株選定のための評価、新たな感染症との比較調査を目的としてそれぞれの性状解析を行う。

4) 五類定点把握感染症については、国内において季節的に流行する感染症について、一定の頻度で検体を採取し病原体を分離、解析することによりその病原性等を明らかにし、国民及び医療従事者へ情報提供することを目的として実施する。

### (2) 個々の感染症における検査の目的、検査方法

研究班の検討により個々の感染症の検査の意義を報告書にまとめており、ここでは概略を別添資料1として本提言の一部として末尾に置く。資料に記述した感染症検査の重要性を認識した上で、国及び都道府県等は、今後も検査体制の強化・維持に努める必要がある。

### 3. 病原体検査の実施数について

これまで、病原体検査の実施数について明確な基準はなかったが、本研究班では、インフルエンザ及びその他の五類定点把握感染症の検査検体数について検討を行ったので提言する。

#### (1) インフルエンザの検査検体数

インフルエンザウイルスは、毎年重症度などが異なる亜型が流行するため流行期間中に継続的に亜型を把握することが重要である。流行期における亜型の推定を一定の精度で確保することを目的として、都道府県ごとに病原体定点数及び検体採取数を決定した。定点あたりの患者発生数が都道府県単位で1を越え流行期に入った時点から1を下回るまでの間、毎週各定点医療機関から1検体を採取し、自治体において遺伝子検査及びウイルス分離を行う。流行期は概ね16週間となると推定され、全国で約8,000検体が検査されることとなる。非流行期においても月に1検体程度を採取し検査を行う。これは、インフルエンザの流行初期にはそのシーズンの流行株の予測となり、流行後期には翌シーズンの予測となるためである。また、季節性以外の亜型のインフルエンザウイルスを含め予期しない急性呼吸器感染症の監視のために通年の一定数の検体採取が必要である。

なお、インフルエンザ流行初期の検体採取は、集団発生の検査により実施することとなっている。(インフルエンザの防疫対策について 昭和48年9月20日 衛情第一〇二号 各都道府県・各指定都市衛生主幹部(局)あて 厚生省公衆衛生局保健情報課長通知)

#### (2) インフルエンザ以外の五類定点把握疾患の検査検体数

咽頭結膜熱、手足口病、ヘルパンギーナ、流行性耳下腺炎、無菌性髄膜炎、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、百日咳については、研究班における感染症検査の意義に記載したとおり各感染症の検体を収集し病原体の把握を行う必要がある。これらの感染症については、毎年流行規模が異なることから疾患を限定せず、あらかじめプライオリティを付し、1小児科定点(患者定点の約10%)から、毎月4検体(症例)を目途に、少なくとも年間40検体を採取し検査を行う事を基本とする。感染性胃腸炎については、食中毒、施設等における集団発生に関する検体が収集されており、十分な検体数が確保されてきたため、これを継続して行う。

#### (3) 性感染症定点、眼科定点、基幹定点

眼科定点の対象疾患は、流行性角結膜炎であり、流行に応じて検体を採取する。性感染症定点については検査数を指定せず、必要に応じて検体を採取する。基幹定点からの検体は、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎、感染性胃腸炎(ロタウイルス)であるが、必要に応じて検体を採取する。

#### 4. 病原体検査の結果の利用について

##### (1) 病原体情報の還元

これまでも患者情報については週報、月報、年報を地方自治体が設置する地方感染症情報センターにおいて作成、発行し、国民、医療従事者、教育関係者等に対して情報の還元を行ってきた。感染症情報に加えて病原体を検出、解析することによって、流行している感染症の症状、重症度を推定できることから、病原体の情報を可能な限りリアルタイムに患者情報と関連づけて解析し結果を還元することが必要である。情報発信は、週報、月報等として地方感染症情報センターが運営するホームページに掲載する等により行う。また、医師会など地域の医療従事者との会合等を通じて定期的に情報提供することが望ましい。今後は、検査結果の報告が義務づけられることから、地方衛生研究所においては、感染症サーベイランスシステム（NESID）に可能な限り速やかに検査結果を入力する必要がある。このため、NESIDのコンピュータシステムについて処理速度の高速化など継続的に改善していく必要がある。また、基幹地方感染症情報センターと地方感染症情報センターの間及び近隣自治体におけるNESID情報の共有を促進し、自治体を超えて包括的に感染症情報を解析することが今後重要となる。中央感染症情報センターにおいては、患者の臨床症状及び検査情報を解析し、感染症発生動向調査週報（IDWR）、及び病原体微生物情報IASR）に反映する必要がある。

##### (2) 感染症発生動向調査事業により収集、分離された病原体の保存

分離された病原体は、検査診断のツールとして利用される他、学術的な研究材料、またワクチンや治療薬の開発のための材料としても不可欠である。病原体は貴重な遺伝子資源であり、国立感染症研究所及び地方衛生研究所において長期的に保存することが望ましい。

#### 5. レファレンスセンター事業

レファレンス事業は、平成9年3月14日 厚生省発健政第26号 厚生省事務次官通知「地方衛生研究所の機能強化について」における「地方衛生研究所設置要綱」では、「地方衛生研究所は、国立試験研究機関及び他の地方衛生研究所と連携して、試験検査に不可欠な標準品及び標準株を確保・提供するなどレファレンスセンターとしての役割を担うとともに行政検査等の精度管理を行うものとする。」とされている。

現在、1) 自治体を越えた地域の代表となる地方衛生研究所を定め、検査体制を構築する必要がある希少感染症、2) ほぼすべての地方衛生研究所で検査が行われており、検査診断の重要性から、検査法の開発、標準化、精度管理を行う必要がある感染症等として16の感染症について国立感染症研究所等に中央レファレンスセンターがおかれ、全国で6-10カ所程度の地方衛生研究所が地方レファレンスセンターとして選定されている。レファレンスセンター活動は支部内の検査体制の向上を図ることを理念としつつも、この様な自治体間の相互支援としては、緊急事態の際

に発動する知事等の自治体間の協定を除いて広域連携の枠組みがない。

このため諸活動はボランティアに頼らざるを得ず、活動は厚生労働科学指定研究等の限られた財源により運営されてきた経緯がある。病原体検査の質の信頼性を確保するためには、既存の制度を有効活用することを視野に入れ、今後は継続的に実施できる事業体制を構築する必要がある。

## 6. 感染症発生動向調査事業における今後の検討課題

### (1) 感染症発生動向調査事業における検査対象疾患の見直し

感染症発生動向調査事業が開始された平成11年の時点では、遺伝子検査が普及しておらず分離培養法を用いた検査法が主体であった。その後、高度な遺伝子検査技術が導入され、新たな感染症も発見されている。従って、検査対象疾患はこれらの変化に応じて目的に即した見直しが行われるべきである。

具体的には、ウイルス性呼吸器感染症を五類定点把握疾患とすることを検討することを提案する。近年、呼吸器感染症の原因ウイルスとしてヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトボカウイルスなどが発見され、インフルエンザ、RSウイルス以外の急性呼吸器感染症の原因病原体として主要なウイルスである事が確立されてきた。NESIDの病原体入力データ等によると、これらの感染症について、すでに地方衛生研究所において相当数の検査実績がある。これらのウイルスは、しばしば重篤な肺炎、気管支炎を発症し老人福祉施設等における集団感染症の原因となる事がおもに地方衛生研究所の検査で明らかとなってきた。今後これらのウイルスについて地方衛生研究所において一定数検査を行い、感染拡大の程度、重症度、発症年齢等のデータを蓄積し、流行に対して適切な感染症対策を実施する事が考えられる。

本提言では、上記感染症を新たに加えることの検討を提案するに留めるが、これまで発生動向調査事業の対象疾患となってきた五類定点把握疾患等については、検査診断技術の開発、治療法の変化、薬剤耐性病原体の出現等に応じて定期的に見直す必要があり、今後は、公衆衛生、感染症の専門家から組織される厚生労働科学研究班等により検討することが望ましい。

### (2) 原因不明の感染症への対応

感染症発生動向調査は、医師の臨床診断に基づき検査を行う事が基本であることから、原因不明の発熱疾患についての行政検査はこれまで位置付けがなされていなかった。2013年に日本で初めて報告されたSFTS（重症熱性血小板減少症候群）を例にとると、遡り調査により少なくとも2005年の患者血清からウイルスが検出され、第1例報告以前に既に多くの患者が発生していたことが明らかとなった。患者の発生にも関わらず病原体の検索がなされていなかったことになる。現在では、原因不明感染症について、次世代シーケンサーを用いた臨床検体のメタゲノム解析による病原体検出が国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターにおいて可能となってきており、地方衛生研究所と国立感染症研究所のネットワークにより原因不明検

体の検査にも対応できるような体制を積極的に構築する必要がある。検査は、地域における基幹的医療機関の感染症専門家により原因究明を求められた原因不明感染症等を対象として行うことが考えられる。

### (3) 感染症による社会的損失の試算に基づく感染症対策

感染症が社会にもたらす影響を明らかにするには、感染症の患者数、重症度（休業日数）、入院日数などを推計し、企業活動、医療に与える負荷などを元に社会的損失を試算する必要がある。今後の検討課題としては、この様な試算を行い、これ元に適切な感染症対策を計画し、社会的損失の低減を図る事を目標とすることが考えられる。



## 別添資料 1

「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」研究班提言のうち、感染症発生動向調査事業における個々の感染症の病原体検査の目的、実施方法の概略を以下にまとめる。

### 1) 一類感染症

原則として国において検査を行う。ただし、国内において複数の患者が発生し、検体搬送に困難が生じた場合及び国における対応が困難となった場合は個別に検討する必要がある。

### 2) 二類感染症

結核を除く二類感染症については、自治体において精度管理された検査体制を構築し、原則として全例自治体において検査を行う。結核については、「結核に関する特定感染症予防指針」に基づき、VNTR (Variable number of tandem repeat) 法等による分子疫学解析を行い、必要に応じて薬剤耐性についても検査を行う。

### 3) 三類感染症

三類感染症では、腸管出血性大腸菌感染症の発生患者数が最も多く、自治体は患者及び無症状病原体保有者からの分離菌株を、原則として国立感染症研究所に送付し、MLVA (Multiple-locus variable - number tandem repeat analysis) 法等によるDNA分析を行っている。今後は、迅速性高めるために地方衛生研究所で検査を行い施設間で比較可能なデータを取得できる体制を構築する必要がある。細菌性赤痢、腸チフス、パラチフス、に関しては、海外渡航関連が多いが近年国内発生例もあり、原因追究のため分離菌株のデータ蓄積（血清型別、薬剤感受性）が必要である。コレラについては分離菌株の血清型と毒素型の同定検査を準備する。

### 4) 四類感染症

四類感染症の多くは希少感染症であり可能な限り全数について自治体において検査を行う。

エキノコックス症は、単包条虫と多包条虫の2種が主たる原因である。前者は全例輸入感染事例であるが、後者は近年北海道全域に拡大し本州への伝播が懸念され、両者の区別は感染原因を知る上で重要である。マラリアは輸入例に限られるが、年間50～70例の報告がある。熱帯熱マラリアは進行が速く重症化しやすいため、迅速な診断・治療が求められる。

Q熱は希少感染症であるが実態が明らかではないため、実施可能な地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所で対応する。炭疽は1994年以来ヒトでの国内発生はないが、生物テロの可能性も含め将来的な発生への備えとして、地方衛生研究所で最小限必要な培地や遺伝子検査(PCR)の準備をする必要がある。ボツリヌス菌は一般の医療機関では検査ができないため、地方衛生研究所もしくは国立感染症研究所で菌と毒素型の同定を行う。野兔病は海外での発生は依然多く、バイオテロの危惧もあるため監視の必要があり、国立感染症研究所と実施可能な地方衛生研究所で菌同定と遺伝子検査(PCR)、血清学的検査（抗体検出）に対応する。レプトスピラ症は、近年患者数が減少したが、最近でも散発的な発生が報告され、世界的な流行からの輸入

感染例も報告されている。国立感染症研究所と実施可能な地方衛生研究所で、菌同定、PCR検査、抗体検出等に対応する。

レジオネラ症は四類感染症中で最も報告数が多く（年間約1000例）、重症例も多いが、ほとんどが尿中抗原によって診断されており、臨床分離株の情報が著しく欠落している。今後分離株を用いた病原体サーベイランスが行われる必要がある。

リケッチア・クラミジア感染症については、つつが虫病と日本紅斑熱は報告数が多く、一般の医療機関で検査診断が困難であることから、地方衛生研究所においてPCR検査等により対応する。オウム病は報告数は少ないが、発生した場合には集団例に拡大するリスクが高いため、検査は実施できなければならない。

A型肝炎、E型肝炎は、それぞれA型、E型肝炎ウイルスによって経口的に感染し引き起こされる急性肝炎である。患者便からPCR法でウイルス遺伝子を検出し、遺伝子配列による分子疫学を行うことは感染経路を推測する上で重要である。

ウエストナイル熱（ウエストナイル脳炎を含む）は、国内発生はなく、疑い患者については地方衛生研究所もしくは国立感染症研究所において検査診断を行う。

デング熱は、2014年の国内感染例をうけて、「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」が検討され2015年4月に告示/適応される予定である。これに基づき、今後は可能な限り全例のデング熱患者についてPCR法で検出し分子疫学により感染経路を究明することが求められる。

狂犬病は、アジアを含む諸外国のほとんどで流行しており、我が国でも1970年と2006年に輸入患者を経験している。国内における狂犬病の清浄性を証明するためには、海外からの侵入をヒト及び犬等の動物について監視する体制が必要である。

重症熱性血小板減少症候群（病原体がフレボウイルス属 SFTS ウイルスであるものに限る。）は、2013年に我が国で初めて報告されたことから臨床像、治療法などが未だ確立していない。また、医療機関で検査診断は行われていないことから地方衛生研究所においてPCR法で検査を行い、医療機関に結果を還元することで、治療、感染防止、臨床像の確立に役立てる。ウイルスの分布状況などを知るために地方衛生研究所において決定した遺伝子配列に基づく全国的な分子疫学的解析は重要である。

鳥インフルエンザ（H5N1及びH7N9を除く）については、現在日本においてヒトの感染者は確認されていないが、野鳥や家禽の鳥インフルエンザ発生は2005年以降ほぼ毎年探知されており、農家等濃厚接触者及び防疫作業従事者の健康監視において、インフルエンザウイルス病原体検出並びにA型H亜型決定検査の準備は不可欠である。

日本脳炎は医療機関における血清抗体価の検査が重要であるが、地方衛生研究所に脳炎として検査依頼があった場合には、日本脳炎ウイルス検索の必要がある場合があり遺伝子検査に備えることが望ましい。

なお、四類感染症のうち、黄熱、オムスク出血熱、回帰熱、キャサヌル森林病、サル痘、腎症候性出血熱、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、ニパウイルス感染症、ハンタウイルス肺症候群、Bウイルス病、鼻疽、ブルセラ症、ベネズエ

ラウマ脳炎、ヘンドラウイルス感染症、発しんチフス、リッサウイルス感染症、リフトバレー熱、類鼻疽、ロッキー山紅斑熱、ライム病、コクシジオイデス症については、国内発生がないか極めて希であることから原則として国において検査を行うことが想定される。

#### 5) 五類全数把握感染症

麻しん及び風しんについては、感染症特定予防指針に基づき検査を行う。特に麻しんは感染力が高い疾患であり、自治体において遺伝子検査による確定診断を可能な限り全数について迅速に行い感染拡大防止に努める必要がある。また、ウイルスの遺伝子配列を決定し疫学調査とあわせて感染経路を特定すること、遺伝子配列データを国において集約し、海外の検出株と比較することにより国内流行の実態を調査し、排除状態を証明することが重要である。風しんについても特定感染症予防指針により、アウトブレイク対応、疫学的解析等における遺伝子検査の重要性が指摘されておりウイルス遺伝子検査を可能な限り自治体において行う。

急性脳炎（ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く。）は、麻しん、インフルエンザ、手足口病、咽頭結膜熱、ムンプスなどに併発すると考えられ、注意喚起及びウイルスの中樞神経系への侵襲性の変化を監視するために分離、解析を行う。

播種性クリプトコックス症は重症化すると死亡率が高く、一般の医療機関では同定できないため、国立感染症研究所で菌種同定を行う。

薬剤耐性菌の重要性は、近年ますます増大している。バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症は、国内発生はないが発生すれば社会的影響が大きく、地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所で薬剤耐性遺伝子を同定する。

薬剤耐性アシネトバクター感染症は、まだ多くないが院内感染で死亡例があり、地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所で薬剤耐性遺伝子を同定する。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症は、最後の切り札であるカルバペネム系抗菌剤に対する耐性菌による感染であり、临床上大きな問題である。耐性遺伝子は種を超えて効率よく伝搬するプラスミド上に存在し、耐性菌の同定、薬剤耐性遺伝子の解析による分子疫学を地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所で実施する必要がある。

侵襲性髄膜炎菌感染症は、発症から急速に進行して死亡する場合があります。分離菌株の血清型別及び薬剤感受性試験を地方衛生研究所で実施する。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、急激に進行する場合、死亡率が高く、全例について分離菌株の血清型別等、薬剤感受性試験を地方衛生研究所で実施し国立感染症研究所に分離株を送付し解析、保存が行われている。アメーバ赤痢は、性感染症として近年増加しており、国内では欧米とは異なる浸淫性を示し、監視の意義が高い。顕微鏡による病原体検出、ELISA法による抗原検出、遺伝子検査等が実施される。

#### 6) 五類定点把握疾患のうち病原体検査の対象疾患

細菌性の感染性胃腸炎の主要な原因はサルモネラ属菌とカンピロバクターによるものである。サルモネラ属菌の顕著な薬剤耐性化等を考慮して、分離菌株の同定、

血清型別、薬剤感受性試験を地方衛生研究所において実施する。カンピロバクター属菌は、細菌性食中毒の最も多い原因菌であり感染後ギランバレー症候群を起こすことがある。病原体の継続的監視による菌の同定、血清型別、遺伝子型別、薬剤感受性試験により、食中毒以外の散発感染症例を含めた状況を把握できる。A群溶血性レンサ球菌咽頭炎については、迅速検査で把握できない血清型、薬剤感受性等について検査を行う。百日咳菌の監視はワクチン政策の決定に必要であり、中国等で耐性菌が増加していることから、国内での分離株の状況を把握することは治療法を決定する上で重要である。また、近年、成人の症例が増加していることから、その原因菌の実態を把握する必要がある。菌の分離同定、遺伝子検査(PCR/LAMP)、薬剤感受性試験を実施する。

細菌性髄膜炎(インフルエンザ菌、髄膜炎菌、肺炎球菌を原因として同定された場合を除く。)は、症候群としてモニタリングされているので、継続して評価し流行に変化が生じた場合は、その原因菌を同定する等、適時な調査を可能にする必要がある。

咽頭結膜熱の起因病原体はアデノウイルスであり、毎年流行する遺伝子型が変化し、重篤度、症状など臨床像が異なるためウイルスの分離と解析が重要である。

ウイルス性感染性胃腸炎のうち、ロタウイルスに関しては、2011年11月以降ワクチンが導入されたため、ワクチン導入前後での遺伝子型の変化をモニタリングすることで、ワクチンによる選択圧の有無、流行していなかった遺伝子型の出現などについての監視が可能と考えられる。ノロウイルスに関しては、2012年後半から遺伝子型GII. 4の新しい変異型(Sydney 2012)の出現に関係すると考えられる世界的な流行が見られるなど、今後のウイルスの変異に関する監視は重要である。

手足口病は、毎年流行するウイルスの血清型が異なり、時として大規模な流行が認められるためウイルスの分離と解析が必要である。特に、2011、13年のコクサッキーウイルスA6型による流行は例年の3~5倍の規模であった。水疱の状態や回復期の爪の剥落など、従来と異なる症状が認められ、過去に分離された株との比較が進められている。また、エンテロウイルス71型(EV71)は、中枢神経系の合併症が見られるためこの流行を早期に探知し、周知することは重要である。

ヘルパンギーナは、一般的に予後は良好であるが、まれに無菌性髄膜炎や急性心筋炎等の合併症を伴うことがある。毎年流行するウイルスの血清型が異なり、流行の規模がそれによって変化するため、病原体の監視によって血清型を把握することは重要である。

流行性耳下腺炎については、将来想定されるワクチンの定期接種化後は、その効果を評価する上で、国内流行株と輸入例とを厳密に区別することが求められるため、病原体の監視による国内流行株の継続的なモニタリングが必須となる。

無菌性髄膜炎は、エンテロウイルス(コクサッキーウイルス、エコーウイルス等)やムンプスウイルスが主な原因ウイルスであり、毎年異なる血清型が流行するので病原体の監視が重要である。

流行性角結膜炎は、眼科定点から提出される検体の診断名の多くを占めるアデノウイルス眼感染症であり、咽頭結膜熱と同様毎年血清型が異なるウイルスの流行がみられるので病原体の監視が望ましい。

以上の詳細については、研究班報告書の病原体サーベイランスの意義（ウイルス・細菌）の項を参照のこと。インフルエンザについては本文に記載した。

### Ⅲ 分担研究報告書

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
「科学的根拠に基づく病原体サーベイランス手法の標準化に関する緊急研究」班  
分担研究報告書

インフルエンザ病原体サーベイランスの意義に関する研究

研究分担者 皆川洋子 愛知県衛生研究所

研究協力者 安井善宏、安達啓一、小林慎一、山下照夫 愛知県衛生研究所

研究要旨 インフルエンザウイルスの病原体サーベイランスを行う意義について、「季節性インフルエンザ」及び「鳥インフルエンザ」に分けて記述した。各国における季節性インフルエンザ及び鳥インフルエンザウイルスの動向監視は、世界的な季節性並びに新型インフルエンザ・severe acute respiratory infection (SARI) 対策の一翼を担っている。健康危機対応に有用なサーベイランス体制の構築には、変異ウイルスを取りこぼさない体制をめざす必要がある。

#### A. 研究目的

季節性インフルエンザの病原体として、毎年わが国を含む全世界で流行を繰り返し、絶えず変異が探知されるインフルエンザウイルスの病原体サーベイランスを行う意義について、主として感染症病原体監視並びに健康危機対応の観点から記述した。「鳥インフルエンザ」のヒト感染症はわが国では未だ感染症法に基づく届け出例はないが、新型インフルエンザ対策にも関連するため「季節性インフルエンザ」と併せて記述した。

#### B. 研究方法

本分担研究においては、愛知県衛生研究所におけるインフルエンザウイルスサーベイランス従事経験、愛知県新型インフルエンザ等専門家会議等への出席、国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターと当所を含む全国11地方衛生研究所により構成されるインフルエンザコア・サポート地衛研体制の活動、並びに地方衛生研

究所全国協議会（地全協）感染症対策部会及び東海・北陸支部活動、等をとおして収集した情報、さらに世界保健機関(WHO)・厚生労働省等関係機関並びに学術専門誌等より収集した情報に基づいて、別添のとおり「季節性インフルエンザ」及び「鳥インフルエンザ」に分けて案を作成した。これらの案を研究班が開催する2回のウイルス小班会議に提出し、出席者と議論した。報告書作成にあたっては、班会議及び小班会議における議論を反映させた。

#### （倫理面への配慮）

本研究では、個人に係る情報の収集及び個人が不利益を被る恐れのある介入は行わないため、個人が特定されることはない。

研究計画の内容等は企業又は団体と直接の関係はなく、開示すべき利益相反はない。

#### C. 研究結果

1. 意見交換を実施した研究班会議は以下の通りである。

平成26年10月27日 研究班全体会議

平成 26 年 11 月 13 日 ウイルス小班会議  
平成 26 年 12 月 17 日 ウイルス小班会議  
平成 27 年 1 月 8 日 研究班全体会議

## 2. 季節性インフルエンザウイルスサーベイランスの意義

別添 1 に記したとおり。

## 3. 鳥インフルエンザウイルス検査の意義

別添 2 に記したとおり。

## 3. SARI 病原体検査としての意義

季節性インフルエンザ及び鳥インフルエンザウイルス動向監視の現状については、小田切博士による研究報告書を参照されたい。また、海外では WHO 世界インフルエンザ監視対応ネットワーク (GISRS) に参加する国内インフルエンザセンターの活動ならびに influenza-like illness (ILI) 病原体サーベイランスの一環として実施されており、季節性インフルエンザの動向把握に加えて新型インフルエンザ発生監視及び severe acute respiratory infection (SARI) 対策の一翼を担っている。別添 1 及び別添 2 に明記したとおり、臨床診断はインフルエンザあるいは SARI であるがインフルエンザ迅速診断キットが陽性でない場合や、インフルエンザウイルス以外の病原体が検出された場合には、さらなる検索・同定・型別の必要性を考慮すべきである。

## 4. インフルエンザウイルス病原体サーベイランスのコスト試算を別添 3 に付した。

## D. 考察

毎年インフルエンザの流行期には全国で多くの患者が発生し、しばしば超過死亡も探知される我が国において「季節性インフルエンザ」ウイルス検査を毎シーズン全都道府県で実施する必要性は明白と思われるが、さらに①インフルエンザワクチンは我が国のワクチンのなかで毎年最も多くの国

民に接種されている、②わが国のオセルタミビル消費量が世界一、の 2 点も理由となる。

病原体サーベイランスは、感染症対策における主要な科学的手法の一つであり、インフルエンザウイルスのように毎年全世界で流行を繰り返しながら常に変異を蓄積している病原体に対して近い将来に用いる予防接種や抗ウイルス剤の有用性を担保するには、「季節性インフルエンザ」ウイルスのサーベイランス体制を維持し不断に動向を監視することが不可欠である。近い将来における流行規模の予測、新たな診断法・治療法開発には、現在流行しているウイルスの把握ならびに変異動向の継続的調査が有用である。

## E. 結論

インフルエンザウイルスの動向監視や新型インフルエンザ発生を含む新たな変異ウイルスの探知には、「季節性インフルエンザ」及び「鳥インフルエンザ」のヒト感染疑い症例に対する病原体検査体制の確保が必要である。別添に記述したサーベイランスの意義をふまえ、新興・再興インフルエンザ発生をはじめとする健康危機管理の一環として、都道府県単位で一定レベルの病原体サーベイランス体制確保が望まれる。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

論文発表 なし

学会発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) なし



## 別添 1

インフルエンザ病原体サーベイランスの意義（新型インフルエンザ、鳥インフルエンザを除く）

### 1. 意義:

1) 次シーズンワクチン株の選定: 現在世界各国で使用されている季節性インフルエンザワクチン(3価若しくは4価)に用いられる推奨株は、A型(H1 及び H3)及び B 型(4価の場合は山形及び Victoria 各系統毎に)について前シーズンの各国における流行株データを WHO の選定会議において検討のうえ、年2回(南半球用と北半球用各1回)決定される。国立感染症研究所(以下感染研)は WHO のワクチン推奨株選定会議メンバーであり、アジア各国の株に加えて、日本については主に地方衛生研究所(以下地衛研)によって分離された株のデータを必要としている。

2013/14シーズン実績で全国地衛研が分離・型別した5,000株以上のうち10%程度を感染研が詳細に解析のうえ選定会議に情報提供している。

2) 型(A,B)及び亜型別流行状況の把握: 亜型内抗原性変化の追跡には、分離株及び臨床検体の確保が必須である。

PCR、LAMP 等核酸増幅や迅速診断キット検査法の感度に影響する変異をはじめとして、検査法の継続的な検証にはウイルス株のサーベイランスが不可欠である。

3) 薬剤耐性サーベイランス: オセルタミビル消費量世界一の国として責務。N1 における H275Y 変異は、全国地衛研(未対応地研分のみ感染研が実施)が H1 分離株のほぼ 100%に対して実施し、その結果は、感染研インフルエンザウイルス研究センターより流行期は 1 週間毎にホームページにアップロードされている。耐性変異の拡大が疑われる際には、対象となるウイルス株全てに対して実施が望ましい。

4) 新たな流行株の探知: 亜型内での大きな抗原性変化の探知や、新たな薬剤耐性変異株、若しくは神経病原性や下気道親和性等の変化した株の流行を探知、地理的拡がりの把握には、分離株が必要となる。

5) 新型インフルエンザ対策ガイドラインにおけるウイルスサーベイランス実施体制の確保: 同ガイドラインに記載されたウイルスサーベイランス実施体制の確保及び維持には、1年中インフルエンザウイルス検査を実施できる人員並びに設備を保持する必要がある。さらにもっとも検査データを必要とする海外発生～パンデミック時には、他のウイルス検査要員及び設備の動員を考慮する。

6) ワクチンの開発、改良: 1)に関連して、得られた分離株がワクチン株となる可能性がある。現在ワクチン株は発育鶏卵で分離されることが条件となっているので、臨床検体を保管しておき再度卵に接種する体制を維持する必要がある。

### 2. 検体: 咽頭若しくは鼻腔拭い液、鼻腔吸引液

重症例は、上記に加えて下気道分泌物(BAL(bronchoalveolar lavage) 等)、血液

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法:

対象ウイルス: インフルエンザウイルス。感染症法における対象疾患は五類感染症(定点)インフルエンザであるが、鳥インフルエンザ・新型インフルエンザ等感染症が探知される可能性は否定しない。

※本サーベイランスで検体採取対象となる患者は ILI (influenza-like illness) 及び SARI (severe

acute respiratory infection)。従ってインフルエンザウイルスが陰性であった場合は、他の病原体を積極的に検索することが望ましい。

主な検索対象をインフルエンザ迅速診断キット陽性検体とすることで、高い陽性率を保つことが可能となるが、キットをエスケープする変異の出現に備えて臨床診断を優先する。

検査法:分離培養(株化細胞はインフルエンザ用に MDCK、他の呼吸器ウイルス分離には HEp-2, HeLa, Vero, RD 等。発育鶏卵)及び遺伝子検査(臨床検体から直接 PCR 若しくは LAMP 等遺伝子増幅検出法により、型・亜型を決定、分離株の遺伝子解析により抗原性や薬剤耐性マーカー等を検討)。

#### 4. 病原体の保存:

分離株の保存に加えて、ワクチン株に用いるには発育鶏卵に検体を再度接種のうえ分離する必要があるため、一定期間は臨床検体も保存することが望ましい。抗原性や病原性(薬剤耐性を含む)に特徴のある株は、長期保存が望ましい。

【文献・ホームページ】注:全国地方衛生研究所インフルエンザウイルスサーベイランス担当者はまとめて「The Influenza Virus Surveillance Group of Japan」と表記

・WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza (July 2012)  
<http://www.who.int/entity/influenza/>

[resources/documents/WHO\\_Epidemiological\\_Influenza\\_Surveillance\\_Standards\\_2014.pdf](http://www.who.int/entity/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf)

・WHO FluNet [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/flunet/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/)

・国立感染症研究所:抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス 2014年12月15日

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2068-flu/flu-dr/5264-flu-dr20141215.html>

・国立感染症研究所:インフルエンザウイルス分離・検出状況  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>

・Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M, The Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of a large cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus cross-resistant to oseltamivir and peramivir during the 2013/2014 influenza season in Japan. Antimicrob Agents Chemother (印刷中).

・Barr IG, Russell C, Besselaar TG, Cox NJ, Daniels RS, Donis R, Engelhardt OG, Grohmann G, Itamura S, Kelso A, McCauley J, Odagiri T, Schultz-Cherry S, Shu Y, Smith D, Tashiro M, Wang D, Webby R, Xu X, Ye Z, Zhang W. WHO recommendations for the viruses used in the 2013-2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from October 2012 to January 2013. Vaccine. 32(37):4713-4725, 2014.

・Meijer A, Rebelo-de-Andrade H, Correia V, Besselaar T, Drager-Dayal R, Fry A, Gregory V, Gubareva L, Kageyama T, Lackenby A, Lo J, Odagiri T, Pereyaslov D, Siqueira MM, Takashita E,

Tashiro M, Wang D, Wong S, Zhang W, Daniels RS, Hurt AC. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012–2013. *Antiviral Res* 110:31–41, 2014.

•Nakauchi M, Yasui Y, Miyoshi T, Minagawa H, Tanaka T, Tashiro M, Kageyama T.  
One-step real-time reverse transcription-PCR assays for detecting and subtyping pandemic influenza A/H1N1 2009, seasonal influenza A/H1N1, and seasonal influenza A/H3N2 viruses. *J Virol Methods* 171(1):156–62, 2011.

•Ujike M, Shimabukuro K, Mochizuki K, Obuchi M, Kageyama T, Shirakura M, Kishida N, Yamashita K, Horikawa H, Kato Y, Fujita N, Tashiro M, Odagiri T; Working Group for Influenza Virus Surveillance in Japan. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1) during 2007–2009 influenza seasons, Japan. *Emerg Infect Dis* 16(6):926–35, 2010.

•Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, Gust ID, Hampson AW, Hay AJ, Hurt AC, de Jong JC, Kelso A, Klimov AI, Kageyama T, Komadina N, Lapedes AS, Lin YP, Mosterin A, Obuchi M, Odagiri T, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Shaw MW, Skepner E, Stohr K, Tashiro M, Fouchier RA, Smith DJ. :The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. *Science* 320(5874):340–346, 2008.

## 別添 2

### 鳥インフルエンザ病原体サーベイランスの意義

#### 1. 意義:

1) 診断確定若しくは除外:鳥インフルエンザ (AI)ウイルスの多くはヒトには感染しないが、近年一部の亜型、特に A(H5N1) 及び A(H7N9)が 主に生きた鳥を取扱うヒトの一部に重篤な感染症を起しており、これらのウイルスが今後変異して pandemic potential を獲得しうるか世界的に継続的監視がなされている。現在日本においてヒトの鳥インフルエンザ感染症は確認されていないが、野鳥や家禽の鳥インフルエンザ発生は 2005 年以降ほぼ毎年探知されており、農家等濃厚接触者及び防疫作業従事者の健康監視において、インフルエンザウイルス病原体検出並びに A 型 H 亜型決定検査機能の保持は不可欠である。

2) 亜型の把握及び抗原性変化の追跡:A 型インフルエンザウイルス遺伝子は8本に分節しており、他のウイルスに比べ遺伝子再集合の頻度が高い。したがって鳥インフルエンザ患者の病原体の遺伝子亜型や、亜型内抗原性変化の追跡には分離株の確保が必須である。さらにウイルス分離株を得ることにより、H 及び N 亜型を含む全ての遺伝子分節の同定や、後述する薬剤感受性、ワクチン候補株選定の可能性が開ける。

3) 薬剤感受性の把握:オセルタミビル・ザナミビル・ラニナミビル・ファビピラビル等の感受性(耐性)や他の病原性について、患者毎に把握することが望ましい。

4) ワクチン株の選定:ワクチン選定において、ヒトから分離された株の抗原性解析データは、ヒト-ヒト感染防御の観点から重要である。

5) 検査法の確立及び変異等に対する継続的な検証:H 亜型の遺伝子診断に用いる部位に変異が入ると検出感度に影響が出るおそれがある。インフルエンザウイルスは変異をくりかえすので確立された検査法が有効か継続的に検証する必要がある。

#### 2.検体:咽頭若しくは鼻腔拭い液、鼻腔吸引液、結膜拭い液

重症例は、上記に加えて下気道分泌物(BAL(bronchoalveolar lavage) 等)及び肺生検試料、血液

#### 3.検査対象ウイルスおよび検査法:

対象ウイルス:鳥インフルエンザウイルス A/H5N1 および A/H7N9(二類感染症病原体)、鳥インフルエンザウイルス(四類感染症病原体)。季節性インフルエンザウイルス検出目的で開発された迅速診断キットをエスケープする可能性も想定されるので、病鳥への曝露歴・流行地渡航歴をはじめとする疫学情報、臨床診断をキット検査結果より優先させる。

検査法:遺伝子検査(PCR 等。BSL2 設備で実施可能)及び分離培養(原則として BSL3 設備で実施:株化細胞 MDCK 等・発育鶏卵)。

#### 4. 病原体の保存:

国立感染症研究所及び地衛研において分離株並びに分離陽性臨床検体を保管して抗原性や薬剤耐性を含む病原性変化の継時的監視や、試験検査法の検証及び開発、ワクチン及び抗ウイルス剤開発等に活用する。

#### 【文献・ホームページ】

•Recommendations and laboratory procedures for detection of avian influenza A(H5N1) virus in specimens from suspected human cases Revised August 2007