

http://www.who.int/influenza/resources/documents/h5n1_laboratory_procedures/en/

・WHO Global Influenza Surveillance Network: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza

published

2011

http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/

・国立感染症研究所 インフルエンザとは <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu.html>

・同 インフルエンザ A(H7N9) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flua-h7n9.html>

・農林水産省 鳥インフルエンザに関する情報

<http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/tori/index.html>

別添3 インフルエンザウイルスサーベイランス検査に要する消耗品費用試算例

表1にあげた前提に基づき、表2に5種類の設定に際して要する積算費用を試算した結果を示す。

表1 検査費用試算の前提及びカバーする費用の範囲

<p>(前提)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国立感染症研究所インフルエンザウイルス検査マニュアルに準じた試薬・器具を使用。 ・1 runあたり5検体をまとめて実施し、5件ともインフルエンザウイルス（設定4の場合は5件ともAH1pdm09ウイルス）陽性。 ・消費税率は8%。 <p>(費用として計上した範囲)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・検体採取以降設定に記載した項目の検査の実施に用いる試薬及び器具のうち、毎回ほぼ同じ量を使用する物品の取得単価を積算。 <p>※ピペットチップ、試薬 master mix 作成や赤血球洗浄等に用いるチューブ、分離用ウエル播種前のMDCK細胞増殖に用いる試薬物品は除外。</p> <p>※現在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より全国地衛研に配布されている陽性対照、リアルタイムRT-PCR用プライマー・プローブ、H275Yマーカー検査用プライマー・プローブは、取得費用0として計上。</p>
--

表2 インフルエンザウイルス検査費用試算

	各設定における検査の流れ	1run(5検体)あたり 税込費用試算(円)	1検体あたり税込 費用試算額(円)
1	ウイルス分離 →HA, HIにて型亜型同定	8,128.02	1,625.60
2	ウイルス分離→コンベンショナル RT-PCRにより型亜型決定	18,198.84	3,639.80
3	リアルタイムRT-PCRにより型亜型決定 (ウイルス分離は実施しない)	14,023.03	2,804.60
4	ウイルス分離→HA, HIにて型亜型同定→ AH1pdm09 オセルタミビル低感受性変異 マーカー(H275Y)検索	12,376.08	2,475.20
5	搬入時リアルタイムPCR+ウイルス分離 →HA, HIにて型亜型同定	21,725.97	4,325.20

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
協力研究報告書

国内外におけるインフルエンザ株サーベイランスおよびWHOネットワークの活用に関する研究

研究協力者 小田切孝人、渡邊真治

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

研究要旨 インフルエンザ株サーベイランスにおいては、国内流行株を対象とした解析情報とWHO世界インフルエンザ監視対応ネットワーク（GISRS）から得られる海外流行株の解析情報のいずれも重要である。国内のサーベイランスには、地方衛生研究所と感染研の連携による協力体制が稼働しており、流行株の性状変化に応じた柔軟な運用が必要となっている。一方、海外対応としては、感染研がWHOインフルエンザ協力センターに指定され東アジア地域を担当することから、日本周辺諸国から流行株の情報と分離株の提供が受けられ、それらの解析情報はWHOおよびGISRS参加諸国と共有されている。これら国内外の株サーベイランスから得られる情報は、季節性および新型インフルエンザ対策の実施およびワクチン株の検索と選定には不可欠である。このため、通年で実施している現行のインフルエンザサーベイランス体制を維持し、流行ウイルスを確実にとらえ分離できる技術の維持、継承が重要である。

A. 研究目的

WHO は世界 143 か所の National Influenza Center と 6 か所の WHO インフルエンザ協力センター（WHO-CC）との連携からなる世界インフルエンザ監視対応ネットワーク（GISRS）を構築している。感染研インフルエンザウイルス研究センター（感染研インフルセンター）は、東アジア地域を担当する WHO-CC として、季節性及び新型インフルエンザウイルスの発生と流行動向の監視および当該地域から分離株の収集、それらの性状分析および情報発信の役割を担っている。一方、国内のインフルエンザ株サーベイランスにおいては、地方衛生研究所と連携し毎年

5000～7000 株の流行株を分離/検出し、その約 10%については感染研インフルセンターでフェレット感染抗血清を用いてさらに詳細な抗原性解析、遺伝子進化系統樹解析、また英国ケンブリッジ大学の協力のもとに、ウイルス抗原カートグラフ解析が行なわれている。これら国内外の流行株の解析結果をもとに、次シーズン向けのワクチン候補株の検索と選定が行なわれる。

WHO でのインフルエンザワクチン株選定においては、わが国から提供されるサーベイランス情報は、中国からの情報と並び非常に重要な判断資料となっている。このため、日本のインフルエンザ株サー

は世界のインフルエンザ対策にとっても重要な役割を担っている。

国内向けのインフルエンザワクチン株選定においては、国内流行株の分析情報は決定的な判断資料となることから、地衛研－感染研連携の国内インフルエンザサーベイランス体制の果たす役割は非常に重い。

本研究においては、国内のインフルエンザ株サーベイランス体制の維持とWHO-GISRS を通じた国際連携に関する情報整理を行う。

B. 研究方法

1) 国内インフルエンザ株サーベイランス：全国地衛研から NESID へ登録されたインフルエンザ分離株/検出報告例から、地域的な偏りがないように任意に選定し分離株、臨床検体について、感染研で抗原性解析、遺伝子進化系統樹解析、薬剤耐性株感受性試験等を実施。

2) 解析情報は、毎週地衛研へ情報発信され、さらに、集積したこれらの情報は、国内インフルエンザワクチン株選定会議および WHO ワクチン推奨株選定会議での中心的な判断情報として活用。

3) 東アジア周辺諸国からインフルエンザ流行株の収集をし、それらを上記 1) と同様の解析をし、周辺諸国での流行株の性状把握と分離株提供国への情報還元による国際貢献を行った。

(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. 国内インフルエンザ株サーベイランス体制

わが国のインフルエンザ株サーベイランスは、地衛研と感染研インフルセンターの連携と役割分担のもとに実施されている。

2. 地衛研との情報共有および関連機関への情報発信

地衛研から分与された分離株や臨床検体からの分離株の詳細な解析（抗原性解析、遺伝子進化系統樹解析、薬剤耐性株感受性試験等）は、週ごとに web プラットホームを通して地衛研に情報還元された。また、月ごとの集計総括情報は、感染研疫学センターHP により一般公開された。

3. 株サーベイランス情報の活用

国内分離株および周辺諸国から収集した分離株の性状解析データは、年 2 回開催される WHO インフルエンザワクチン株選定会議（2 月：北半球用、9 月：南半球用）および 2 月～3 月にかけて開催される国内ワクチン株選定検討会議に提供され、それらのデータを詳細に分析して次シーズン向けのワクチン株が選定される。このため、地衛研からのウイルス分離/検出報告が遅延すると、それに続く感染研における分離株の解析の開始も遅れ、わが国から発信されるサーベイランス情報が遅延することになる。これはワクチン株選定に致命的な打撃となる。世界中の国々では WHO から推奨されるワクチン株

を基準にしてワクチン株選定を行うために、もし WHO ワクチン株選定会議にわが国からの解析情報が間に合わなかった場合は、日本は株決定の議論においては蚊帳の外におかれ、わが国に不利益な決定がされる可能性がある。わが国のワクチン株選定も WHO の推奨株を基本にして行われるため、WHO の決定が日本の流行の実情に合わない場合は、国内向けのワクチン株選定にも大きく影響することになる。このような事態を避けるためにも、地衛研でのウイルス分離報告と感染研での分離株の収集までのラグタイムを可能な限り短縮する改善は必要である。

4. 流行株の性状変化に応じた柔軟なサーベイランス体制の運用の必要性

2014/15 シーズンは A (H3N2) 亜型ウイルスが流行株の殆ど (97%) を占め、その 64% はワクチン株 A/New York/39/2012 (X-233A) に対して変異株であった。これら変異株はこれまでの A (H3N2) 株とは大きく性状が違っており、ウイルス増殖の指標となる赤血球凝集 (HA) 活性が極めて弱く、地衛研でのウイルス検出、亜型同定を困難にしている。

この問題に対応するために、今シーズンの A (H3N2) ウイルスの検出には、細胞培養後に亜型同定は従来の HI 試験法によらず、PCR による同定の検討を依頼した。これにより、ウイルス検出の見逃しと検出報告の遅延が緩和されることを期待したい。また、感染研における抗原解析も HA 抑制試験 (HI) 法から中和試験法に切り替えて対応した。このため、解析可能な株数は例年に比べて少なくならざるを得なかった。中和試験による亜型同定を地衛

研に技術移転するかは、今後の検討課題である。

これに加えて、今シーズンの流行株は、ウイルス分離に用いる通常の MDCK 細胞で培養すると、ノイラミニダーゼ (NA) 蛋白に変異 (D151N/G) が入り、NA 蛋白が新たに HA 活性も持つようになる。このため、NA 蛋白による HA 活性が立体障害となり詳細な抗原解析を困難にしている。この対処法として、NA 蛋白に変異が入らないヒト型レセプターを過剰発現させた特殊な MDCK 細胞 (SIAT-MDCK 細胞) を用いて臨床検体からウイルス分離をする基盤整備に着手した。

このため、今シーズンは地衛研から感染研インフルセンターへ分離株の分与に加えて、必要に応じて臨床検体も分与できる新たな枠組みを構築した (別添資料)。

D. 考察

インフルエンザ株サーベイランスからの情報は、流行株のトレンドを捉えることとワクチン株の適正、変更の必要性の判断、さらには次シーズンに向けて適正なワクチン候補株を検索するために必須である。しかも、これらの情報は遅延することなく、タイムリーに発信されてこそ有効に活用される。流行ウイルスの性状変化に応じて、地衛研－感染研サーベイランス体制の柔軟な運用と見直しが必要であり、今季新たに導入した臨床検体の分与協力体制は、流行株の激変に対応するための手段の一つである。

一方、WHO-GISRS を通した国際貢献は、日本が諸外国から適時に情報とワクチン開発、製造に用いる種ウイルスを最優先に

供与されるためには不可欠な活動である。これによって、わが国のインフルエンザ対策、ワクチン施策が諸外国から遅れをとることなくスムーズに実施される。タイムリーで適切な解析量によるサーベイランス情報を WHO-GISRS へ提供するためには、現行規模以上の国内サーベイランス体制は、最低限維持する必要がある。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

F. 研究発表

1) 論文発表

・ 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; Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Northern Hemisphere Influenza 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*. 2014 Aug 20;32(37):4713-25

・ Yamanaka A, Iwakiri A, Yoshikawa T, Sakai K, Singh H, Himeji D, Kikuchi I, Ueda A, Yamamoto S, Miura M, Shioyama Y, Kawano K, Nagaishi T, Saito M, Minomo M, Iwamoto N, Hidaka Y,

Sohma H, Kobayashi T, Kanai Y, Kawagishi T, Nagata N, Fukushi S, Mizutani T, Tani H, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurane I, Kageyama T, Odagiri T, Saijo M, Morikawa S

Imported case of acute respiratory tract infection associated with a member of species nelson bay orthoreovirus. *PLoS One*. 2014 Mar 25;9(3):e92777

・ Adam Meijer, Helena

Rebelo-de-Andrade, Vanessa Correia, Terry Besselaar, Renu Drager Dayal, Alicia Fry, Vicky Gregory, Larisa Gubareva, Tsutomu Kageyama, Angie Lackenby, Janice Lo, Takato Odagiri, Dmitriy Pereyaslov, Marilda M. Siqueira, Emi Takashita, Masato Tashiro, Dayan Wang, Sun Wong, Wenqing Zhang, Rod S. Daniels, Aeron C. Hurt Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012-2013 *Antiviral Research*. 2014, Oct;110:31-41

・ Takashita E, Ejima M, Itoh R, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro Surveill*. 2014 Jan 9;19(1)

・ Yasuko Tsunetsugu-Yokota, Kengo Nishimura, Shuhei Misawa, Mie Kobayashi-Ishihara, Hitoshi Takahashi, Ikuyo Takayama, Kazuo Ohnishi, Shigeyuki Itamura, Hang L. K. Nguyen,

Mai T. Q. Le, Giang T. Dang, Long T. Nguyen, Masato Tashiro, Tsutomu Kageyama. Development of a sensitive novel diagnostic kit for the highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus. BMC Infect Dis. 3:14(1):362-, 2014

2) 学会発表

・小田切孝人 A(H7N9)インフルエンザとワクチン開発 第 55 回臨床ウイルス学会 札幌、2014 年 6 月

・高下恵美、江島美穂、藤崎誠一郎、横山勝、中村一哉、白倉雅之、菅原裕美、佐藤彩、佐藤裕徳、小田切孝人、全国地方衛生研究所. 2013/14 シーズンにおける NA 阻害剤耐性 A(H1N1)pdm09 ウイルスの地域流行. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜.

・酒井宏治、網康至、田原舞乃、久保田耐、安楽正輝、中島典子、高下恵美、関塚剛史、駒瀬勝啓、信澤枝里、小田切孝人、前中勝実、黒田誠、長谷川秀樹、河岡義裕、田代真人、竹田誠 II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ TMPrSS2 は HA 開裂部位に mono-basic なアミノ酸配列をもつ A 型インフルエンザウイルスに対する肺内必須活性化酵素である 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜.

・内藤忠相、齋藤峰輝、信澤枝里、小田切孝人、田代真人 インフルエンザウイルスのゲノム変異導入率を生業する RNA ポリメラーゼの機能領域 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜.

・川上千春、高下恵美、藤崎誠一郎、江島

美穂、七種美和子、宇宿秀三、小田切孝人 過去 3 シーズンに混合流行した B 型インフルエンザウイルスの遺伝子解析 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜.

・浅沼秀樹、相内章、許斐奈美、佐藤佳代子、田代真人、小田切孝人 フェレットに対する免疫原性を基盤とした細胞培養ワクチン用種株選定法の確立 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜

・高山 郁代, Nguyen Trung Hieu, 中内 美名, 高橋 仁, Nguyen Thanh Long, 小田切 孝人, 田代 真人, 影山 努. 2014 年にベトナムでヒト感染が確認された高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルスの遺伝子解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜. 2014 年 11 月

・齊藤慎二、Elly van Riet、相内章、鈴木忠樹、池田千將、伊藤良、泉池恭輔、高橋宣聖、浅沼秀樹、小田切孝人、田代真人、田村慎一、竹山春子、長谷川秀樹 高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルスの経鼻不活化全粒子ワクチンにより誘導されたヒトモノクローナル抗体の特異性 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜. 2014 年 11 月

・長谷川秀樹、相内章、鈴木忠樹、川口晶、田村慎一、小田切孝人、田代真人、倉田毅 経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンと現行皮下接種ワクチンの抗体応答の比較 第 18 回日本ワクチン学会学術集会. 福岡. 2014 年 12 月

・齊藤慎二、Elly van Riet、相内章、鈴木忠樹、大原有樹、池田千將、伊藤良、泉池恭輔、高橋宣聖、浅沼秀樹、小田切孝人、

田代真人、田村慎一、竹山春子、長谷川秀樹 経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンにより誘導されたヒトモノクローナル抗体の特性解析 第 18 回日本ワクチン学会学術集会. 福岡. 2014 年 12 月

相内章、鈴木忠樹、齊藤慎二、田村慎一、幸義和、小田切孝人、田代真人、清野宏、長谷川秀樹 経鼻インフルエンザワクチンの動態と抗体応答 第 18 回日本ワクチン学会学術集会. 福岡. 2014 年 12 月

・佐藤佳代子、浅沼秀樹、高橋宣聖、阿戸学、小田切孝人、板村繁之 剤形の異なるインフルエンザワクチンにより誘導される抗体の性状に対する TLR アゴニストの影響 第 18 回日本ワクチン学会学術集会. 福岡. 2014 年 12 月

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) なし



感染研発第27号

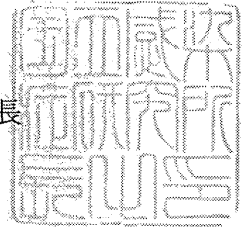
平成27年1月15日

地方衛生研究所全国協議会会長

殿

各地方衛生研究所長

国立感染症研究所長



インフルエンザウイルス分離用臨床検体の分与依頼について

日頃よりインフルエンザサーベイランス事業に多大な御協力を賜り、感謝申し上げます。

これまで本事業では、各地方衛生研究所から当研究所インフルエンザウイルス研究センターにウイルス分離株を分与していただいたところです。今シーズンからは、下記の問題点への対応のため、場合によってはウイルス分離株とその分離に用いた臨床検体の一部(0.3mL~0.5mL)を分与依頼させていただきますので御協力願います。

臨床検体の分与をお願いする場合は、臨床検体分与依頼書(別紙3、別紙4)もお送りいたしますので、分与書(別紙4)に必要事項を御記入いただき御返送くださいますようお願いいたします。

なお、ウイルス分離株につきましても、これまでと同様の御協力を賜りたく、よろしく願いいたします。

ウイルス分離株及び臨床検体の分与依頼に関して御不明な点がございましたら、担当者へお問い合わせ下さい。

記

- 1 ここ数シーズンのインフルエンザ A (H3N2) ウイルスは、ウイルス分離に広く用いられている一般的な MDCK 細胞で分離すると、細胞に馴化した変異を獲得ししやすい傾向にあります。その結果、ウイルス分離株の性状が変化し、フェレット抗血清を用いた詳細な抗原性解析の妨げになっています。そこで感染研では対応策として、必要に応じて、一般的な MDCK 細胞よりもウイルスが変異しにくい別の細胞を用いて A (H3N2) ウイルスを臨床検体から分離することを計画しています。
- 2 国のワクチン政策の一環である細胞培養季節性インフルエンザワクチンの導入に向けて、そのワクチン製造候補ウイルス株の確保が求められています。細胞培養ワクチン用のウイルス株は、GMP に準拠した感染研内の施設で、ヒトの生物製剤用に品質管理された培養細胞を用いて臨床検体から分離される必要があります。また、卵培養ワクチン用のウイルス株についても、卵を用いて臨床検体から分離される必要があります。したがってワクチン製造候補株の安定供給のためには、臨床検体の収集が必要となります。

[連絡先]

インフルエンザウイルス研究センター長

小田切孝人 (todagiri@nih.go.jp)

第一室長 渡邊真治 (sw@nih.go.jp)

分与依頼担当：藤崎誠一郎 (seifuji@nih.go.jp)

TEL 042-561-0771 (Ext. 3934, 3936)

FAX 042-561-6149

別紙 3

xx衛研 所長殿

平成 XX年 XX月 XX日

国立感染症研究所長

インフルエンザ患者から採取した臨床検体の分与依頼について

下記の臨床検体について、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第15条及び予防接種法第23条第4項に基づくインフルエンザ・サーベイランス事業に活用させていただきたく、分与のほどよろしくお願ひ申し上げます。

分与臨床検体
XX (X月X日採取)

c/cインフルエンザ担当者殿

臨床検体分与書

国立感染症研究所長 殿

平成 年 月 日

xx衛研 所長

xx衛研 より、以下に記す臨床検体を分与する。

XX (XX月XX日採取)

尚、臨床検体の分与にあたり臨床検体および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において臨床検体から分離されたウイルス株の使用条件は次のとおりとする。

1. 上記の臨床検体およびウイルス株は国立感染症研究所におけるサーベイランス事業（国際参照株としての登録、ワクチン株としての使用、シーケンスデータおよびHIデータの公開、ウイルスライブラリーへの登録、その他）に無条件で使用できるものとする。
2. 上記の臨床検体から分離されたウイルス株を、研究目的に使用する場合には、予め文書で当所に連絡し、了解を得ること。
また、研究成果を公表及び利用するときは、書面により当所に事前に公表及び利用の内容、時期、方法等について通知し、当所と協議すること。
3. 上記の臨床検体から分離されたウイルス株を用いて、第三者と共同で又は第三者に委託して研究する場合は、事前に書面により通知し、当所の承諾を得ること。
4. 臨床検体および分離されたウイルス株の保存については下記のV印の通りとする。

- :分与する臨床検体および分離されたウイルス株については、廃棄も含めて無条件である。
- :ウイルスライブラリーへ登録されなかったウイルス株の廃棄の際には、連絡は不要である。
- :ウイルスライブラリーへ登録されなかったウイルス株の廃棄の際には、連絡をしてほしい。

※ にVでチェックする形式とする。

事 務 連 絡

平成 27 年 1 月 19 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部（局）
感染症対策担当課 御中

厚生労働省健康局結核感染症課

インフルエンザウイルスサーベイランス等に係る
臨床検体の分与について（協力依頼）

インフルエンザウイルスサーベイランスにおいては、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第 15 条及び予防接種法第 23 条第 4 項に基づき、インフルエンザの発生動向を把握するためウイルスの抗原性解析や遺伝子解析を行うとともに、予防接種の有効性及び安全性の向上を図るためインフルエンザのワクチン株の選定に必要な調査及び研究を行っています。具体的には、「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の施行に伴う感染症発生動向調査事業の実施について」（平成 11 年 3 月 19 日健医発第 458 号厚生省保健医療局長通知）及び「インフルエンザに係るサーベイランスについて」（平成 23 年 3 月 31 日健感発 0331 第 1 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）により、これまで各地方衛生研究所から国立感染症研究所へのウイルス株の提出等に御協力いただいているところです。

近年、インフルエンザウイルスをウイルス分離に広く用いられている一般的な方法で検体から分離した場合、当該ウイルスが変異しやすくなることにより詳細な解析の妨げになるなどの課題が明らかになっています。また、細胞培養の季節性インフルエンザワクチンの導入に向けて、ワクチンの製造に当たって候補となるウイルス株の確保が求められています。

今般、これらの課題に対処するため、インフルエンザウイルスサーベイランスの一環として、国において臨床検体を収集することができるよう、インフルエンザウイルス分離用の臨床検体の分与について、別添のとおり、国立感染症研究所から各地方衛生研究所宛てに依頼したところです。

各都道府県等におかれましては、これらの内容を御了知の上、インフルエンザの臨床検体の分与等に御協力いただきますよう、よろしくお願ひします。

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

インフルエンザ以外のウイルス感染症における病原体サーベイランスの意義

研究代表者	調 恒明	山口県環境保健センター
研究分担者	高橋和郎 皆川洋子	大阪府立公衆衛生研究所 愛知県衛生研究所
研究協力者	三崎貴子 丸山 絢 山下照夫 砂川富正 吉田 弘	川崎市健康安全研究所 川崎市健康安全研究所 愛知県衛生研究所 国立感染症研究所感染症疫学センター 国立感染症研究所ウイルス第二部

研究要旨 「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」が平成26年11月14日に改正され、感染症に関する情報の収集体制の強化されることとなったため、病原体サーベイランスの目的と効果について検討した。ウイルス班では、二類感染症、四類及び全数把握対象の五類感染症の一部、及び定点把握対象の五類のうち感染症発生動向調査事業実施要綱で病原体サーベイランスの対象とされている感染症を中心に、個々の感染症について病原体サーベイランスの意義をとりまとめた。インフルエンザについては別途記載した。さらにアデノウイルス感染症及び現在サーベイランス対象となっていないウイルス性2疾患のサーベイランスの必要性について考察した。

A. 研究目的

平成28年度より、感染症発生動向調査において病原体情報を患者発生情報とならんで一定の精度を保持して収集することとなる。日本における感染症の病原体サーベイランスの意義に関して、本稿ではインフルエンザ以外のウイルス感染症について概論する。

B. 研究方法

インフルエンザ以外のウイルス感染症の病原体サーベイランスの意義について考察するとともに、疾患別に分担若しくは専門家に原稿を依頼し、文末にとりまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人情報扱わないため、個人情報保護に係る問題は生じない。

C. 研究結果及びD. 考察

1. ウイルス病原体サーベイランス全般の意義

感染症の発生状況の正確な把握はその対策を立案する上で基盤となる。感染症の正確な把握のためには正確な診断が必須である。正確な診断には抗体検査が行われるが迅速性に欠けるため、より早期の流行状況の把握と対策のためには病原体診断、特に迅速な病原体遺伝子診断を行うことが重要である。従って、感染症法における病原体サーベイランスの目的、意義は、他の稿でも述べられているが、第一義的に、1) 感染症の正確で迅速な診断による発生状況の正確な把握である。特に全数把握疾患では病原診断で感染症を確定するが、抗体検査

と共に病原体診断を行うことが重要である場合が多い。第2の病原体サーベイランスの目的、意義は病原体の型別診断である。2011年に比較的重症型の手足口病の大きな流行が認められたが、原因ウイルスはコクサッキーA6型であった。原因ウイルスの型別診断により今後の感染症対策に寄与すると考えられる。第3の目的、意義は、当該感染症の顕著な流行が特定の変異ウイルスが原因である場合があるため、顕著な流行が認められた場合は変異ウイルスの確認を行うことで流行を説明できる可能性がある。

2. 類型別サーベイランスの意義

ウイルス感染症の類型別に病原体サーベイランスの意義について述べる。詳細は巻末に各疾患について病原体サーベイランスを行う意義が記載されているので参照されたい。

2-1. 一類、二類感染症

一類、二類感染症は重篤で伝播力の強い疾患で、より迅速で正確な病原診断が必要である。各感染症に対して迅速な遺伝子検査が主として国立感染症研究所で行われ、迅速な感染症拡大防止対策が取られる。二類感染症ではSARS、MERS、鳥インフルエンザウイルス(H5N1及びH7N9)感染症、ポリオが対象疾患で、地方衛生研究所において分離・同定あるいは遺伝子検査が行われる。

2-2. 四類感染症

四類感染症の中でおもに地方衛生研究所で行われる病原体診断の対象となるのは、E型肝炎、ウエストナイル熱、A型肝炎、重症熱性血小板減少症候群、チクングニア熱、デング熱、鳥インフルエンザ(H5N1及びH7N9を除く)ウイルス感染症である。因みに三類感染症には、対象となるウイル

ス疾患はない。

2-3. 五類感染症(全数把握)

五類全数把握疾患で病原体診断の対象となるのは、急性脳炎(ウエストナイル脳炎など、四類感染症に指定されているものを除く)、後天性免疫不全症候群、風しん、先天性風しん症候群、麻しんである。他の四類および五類ウイルス疾患の診断は国立感染症研究所で行われる。上記疾患に対して迅速な病原体遺伝子診断が行われると、感染症防止対策に繋げられる。さらに分離ウイルスあるいは病原体遺伝子の塩基配列からウイルスの型別あるいは変異を決定することにより、ウイルスの由来が推定可能である。急性脳炎の原因ウイルスは多岐にわたり、同定されたウイルスが現在その地域で流行しており、さらに同様な急性脳炎患者の発症の可能性があることを注意喚起できる。

2-4. 五類感染症(定点把握)

五類感染症のうち病原体定点で把握するサーベイランス対象ウイルス疾患は咽頭結膜熱、感染性胃腸炎、手足口病、ヘルパンギーナ、流行性耳下腺炎、インフルエンザ、流行性角結膜炎である。また生ワクチンが定期予防接種に採用された水痘は、病原体診断に基づきワクチン株・野外株の鑑別を行う必要がある。それらの意義については文末(注:インフルエンザは別途分担報告書に記載)を参照されたい。

3. 病原体サーベイランスの検討が必要と思われるウイルス性疾患に関する考察

3-1. アデノウイルスの病原体サーベイランスについて

アデノウイルスによる臨床像は多彩であり、対象疾患である咽頭結膜熱や流行性角結膜炎の他に、咽頭炎、出血性膀胱炎、気管支炎、肺炎等を呈する事が知られている。現

在迅速診断法の導入により、外来で迅速にアデノウイルスを診断できる。従って対象疾患を上記2疾患に限らず、咽頭炎や肺炎等も含めより広く「アデノウイルス感染症」として、多彩な遺伝子型のサーベイランスを行うことが考えられる。たとえば、アデノウイルス7型は重症肺炎の原因となるが、今後、病原体検査による把握を検討する必要があると考えられる。

3-2. ウイルス性の小児肺炎及び重症急性熱性疾患

小児肺炎の原因ウイルスは10種類ほどであり、原因を同定することにより、その地域での流行状況が把握でき、一般医療機関への情報提供ができる。また、新生児、乳幼児における重症急性熱性疾患の原因ウイルスはパレコウイルスやエンテロウイルスである。重症急性熱性疾患を病原体サーベイランス対象に加えることで原因診断が可能となり、当該地域において流行していることが推定でき、医療機関へ情報提供することにより日常診療に貢献できる。また、パレコウイルスは小児の胃腸炎（神経症状を伴う場合あり）、呼吸器感染症、成人における流行性筋痛症の原因ウイルスでもあり、そのウイルスの流行状況の情報提供は感染症の診断に寄与すると考えられる。

E. 結論

病原体サーベイランスの適切な実施によって、現在どのような病原体が流行しているのか、また病原体の動向（病原性の変化やワクチン効果に影響する抗原性の変化、薬剤感受性等）の的確な把握が可能となり、防疫や予防接種をはじめとする感染症対策を実施する際の科学的根拠が得られる。

謝辞

サーベイランスの意義（ウイルス）の作

成にあたり、以下の多くの先生方にご協力をいただきました。ここに深謝申し上げます。（敬称略、順不同）砂川富正、多屋馨子、藤本嗣人、神谷 元（国立感染症研究所・感染症疫学センター）、高崎智彦、山田壮一（同・ウイルス第一部）、脇田隆字、相崎英樹、鈴木亮介、石井孝司（同・ウイルス第二部）、竹田誠、木所稔（同・ウイルス第三部）、森川 茂（同・獣医科学部）、伊藤雅（愛知県衛生研究所）。

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

急性灰白髄炎（ポリオ）病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

- 感染症法では2類届け出疾患。
- 国際的には IHR（改正国際保健規則 2005）対象疾患であり、野生株/VDPV が検出された場合は WHO へ通報義務有。
- 不顕性感染がほとんど。夏風邪、無菌性髄膜炎を示すこともある。このため発生動向調査の病原体サーベイランスは重要（国内の非定型ポリオ患者から野生株が検出された事例）
- 2012年9月からポリオ生ワクチンから不活化ワクチンへ切り替に伴い感染症流行予測調査事業にて環境水調査を開始（感染源調査）。本調査では流入下水から輸入が想定されるポリオウイルスを検出する。これは不顕性感染が多いことを踏まえての病原体サーベイランスである。
- ヒト由来、環境由来ポリオウイルスのいずれも、伝播リスクについて解析を行い、対策を検討する必要がある。このため分離されたウイルスは速やかに国立感染症研究所に送付し型内鑑別を実施しなければならない。
- 環境水由来ポリオウイルスが検出された時の対応は下記の感染症流行予測調査実施要領に示している。患者より野生株・VDPV が検出された場合、原則、危機管理対応案が示されている。

2. 検体：

便、直腸ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、髄液より分離・同定法によるポリオウイルス検出を基本。検出されたポリオウイルスは型内鑑別を行うため国立感染症研究所へ行政検査として依頼。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

ポリオウイルス1～3型

野生株ポリオウイルス、ワクチン由来ポリオウイルス（VDPV）ワクチン株ポリオウイルス、がある。

VDPVは、親株であるOPV株からのVP1全領域における変異率により定義され、1型及び3型は1%以上の変異

(VP1領域における親株からの変異数が10塩基以上)を有するポリオウイルス、2型についてはVP1領域における変異数が6塩基以上のポリオウイルスをVDPVとする。

野生株ポリオウイルス・VDPV以外のポリオウイルスをワクチン株ポリオウイルスとする。検査法は糞便材料を用い、国際的に品質管理された培養細胞（RD-A, L20B）による分離、同定を基本とする。

4. 病原体の保存：

- 感染症法にて保管条件は、ポリオウイルスは4種病原体(除くワクチン株)として規定
- 結核感染症課/国立感染症研究所ウイルス第二部が実施するポリオウイルス保管状況調査で登録（協力依頼）
- マイナス20～30度で数年、安定である。

【文献・ホームページ】

- 改正国際保健規則のもと WHO への届出が必要な4疾患の症例定義 IASR, 30:136, 2009
- 伊藤雅、岩切章、内野清子、小澤広規、北川和寛、葛口剛、下野尚悦、神保達也、高橋雅輝、板持雅恵、筒井理華、濱崎光宏、山崎謙治、中田恵子、吉田弘 平成25年度感染症流行予測調査事業ポリオ環境水調査期間中(2013年4～12月)に検出されたエンテロウイルスについて IASR. 35:275-276: 2014.

- 原稔 “ポリオウイルス1型野生株” 愛知県に出現. IASR : 59, 1985
- 横田陽子, 武甕好美, 米山徹夫, 藤原卓, 萩原昭夫 ポリオウイルス3型野生株の分離—滋賀県. IASR. 14:165. 1993
- 清水博之, 吉田弘, 宮村達男 野生株ポリオウイルスの実験室封じ込めに関するWHO 世界的行動計画第2版. ウイルス 55(1) :161-178, 2005
- 平成25年度感染症流行予測調査実施要領
<http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/yosoku/AnnReport/2013-99.pdf>
- 厚生労働省結核感染症課 第4回不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会「野生株ポリオウイルスまたは伝播型ワクチン由来ポリオウイルスが検出された際の対応について(案)」2012年8月
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gxwd-att/2r9852000002gy06.pdf>
- 国立感染症研究所ウイルス第二部 ポリオウイルス感染症の実験室診断マニュアル. 2012年
<http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/polio.pdf>

重症急性呼吸器症候群(SARS)の病原体サーベイランスの意義

1. 意義

- 1) 重症急性呼吸器症候群を疑う患者に対して正確に病原診断し、迅速に流行阻止対策を講じる。

SARS の原因ウイルスである SRAS コロナウイルスの感染経路は飛沫感染、空気感染、接触感染であり、伝播力は非常に強い。また SARS の致死率は約 10% と重篤な感染症であり、有効な治療薬や感染防御ワクチンは実用化されていない。従って、効果的な流行阻止対策は、患者を早期に病原診断し、患者の隔離、感染経路の遮断を行うことである。

2. 検体： 咽頭スワブ、便

3. 検査法： ウイルス核酸増幅法、可能であればウイルス分離法

4. 病原体保存に対する提言：

世界的にも SRAS コロナウイルスの保存株は種類が少ない。状況によってはワクチン開発の必要性や種々の性状解析が必要となるため、感染症研究所において管理、保存することが重要である。

参考文献

- Textbook of Pediatric Infectious Diseases 7th ed. Edited by J Cherry, et al. Elsevier 2014
- Principles and practice of Infectious Diseases, 7th ed. Edited by GL Mandell, et al. Churchill Livingstone 2010

中東呼吸器症候群（病原体がベータコロナウイルス属MERSコロナウイルスであるものに限る。） 文責：山口県環境保健センター 調 恒明

1. 意義：

- ・感染症法では2類届け出疾患。
- ・2012年にサウジアラビアの患者から新規のコロナウイルスが分離同定され Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) と名付けられた。
- ・アラブ首長国連邦の調査では、ヒトコブラクダの約60%が抗体陽性であり、ヒトへの感染源となっている可能性がある。
- ・日本においても中東からの輸入例が発生する可能性がある。
- ・ヒトでは下気道感染が主体であるため、ヒト-ヒト感染は限定的だが、医療機関での2次感染例も多く報告されている事に留意。
- ・臨床症状は、発熱、咳、肺炎、しばしば重症化して急性呼吸切迫症候群を呈し呼吸管理が必要となる。
- ・約3分の1の患者に嘔吐、下痢などの消化器症状が見られる。
- ・早期診断による感染拡大防止が重要である。

2. 検体：

鼻腔吸引液、鼻腔拭い液、咽頭拭い液、喀痰、気道吸引液、肺胞洗浄液、剖検材料。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

PCR法による遺伝子検出（地方衛生研究所に primer 配布済み）。

4. その他

- ・最近のサウジアラビアでのヒトの抗体価調査では、抗体陽性者がある程度見つかる（0.1%程度）事から不顕性感染、軽症例も多いと考えられるようになった。

【文献・ホームページ】

- ・第4回 厚生科学審議会感染症部会

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000047119.html>

【参考資料1】中東呼吸症候群（MERS）について（PDF：494KB）

【参考資料2】中東呼吸器症候群（MERS）のリスクアセスメント（PDF：353KB）

- ・MERS surges again, but pandemic jitters ease, Science 20 March 2015: 1296-1297.

鳥インフルエンザ病原体サーベイランスの意義

鳥インフルエンザの意義は、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」を参照のこと。