

## ムンプスサーベイランスの意義

### 1. 意義：

#### 1) 流行状況の把握の意義

ワクチンの接種率が低迷する中で、国内における全国規模の流行は継続している。しかし、直近の30年間に流行した遺伝子型は一樣では無く、10年間隔で劇的な変化を遂げた<sup>1)</sup>。将来想定されるワクチンの定期接種化後は、ワクチン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、病原体サーベイランス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。また、MMRの2回接種が定着した欧米諸国では、ムンプスのアウトブレイクが頻発しており、ワクチン株と流行株との抗原性の齟齬が注目されている。日本国内においても、流行株の抗原性について継続的観察が必要である。

#### 2) 学術的成果

1993年に大館市で無菌性髄膜炎が多発した際、当初は分離ウイルスのRFLPパターンからワクチン株の関与が疑われたが、ゲノム配列の解析から、高病原性の野外株によることが判明した<sup>2)</sup>。当時分離された大館株はムンプスウイルスの病原性発現機構の解明やムンプスウイルスの動物モデルの確立のための貴重な材料として用いられている<sup>3)</sup>。別の例として、三重県内の継続的なサーベイランスを通して、ワクチンウイルスによる水平感染例が検出されている<sup>4)</sup>。

#### 3) サーベイランス体制の充実と維持

急性耳下腺炎の原因は多岐にわたり、加えてムンプス感染者の3割は不顕性感染であることから、ムンプスの臨床診断はきわめて難しい。従って、ムンプスの確定診断には実験室診断が必須である。一方、ムンプスの実験室診断で広く利用されるIgM測定は、キットに起因する偽陽性の問題と、全ての感染者で必ずしもIgMが検出されないケースがあることから、適用に限界がある。以上の理由から、ムンプスの診断には病原体検出が重要であり、サーベイランスの中心は病原体検出にならざるを得ず、そのための体制を充実・維持させることが求められる。麻疹、風疹の実績をベースに感染研と地方衛生研究所が協力して体制を構築することが重要である。同時に、各自治体の所管課にサーベイランスの重要性を理解させ、そのための予算と人材を確保するよう求めていくことが肝要である。

### 2. 検体： 唾液

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスはムンプスウイルス、検査法は遺伝子検出法およびウイルス分離法を用いる。

### 4. 病原体の保存：

分離されたウイルスは、実験室診断のツールとして利用される他、学術的な研究材料としても、またワクチンや抗ウイルス薬の開発のための材料としても用いられる。加えて、その時々で分離されたウイルスは一度失われれば再現のきかない貴重な財産でもある。従って、安定的に長期保存できる体制が必要となる。また、誰でもが自由に利用できるシステムが求められ、公的機関によって保存管理する体制が望ましい。リスク分散の観点から、複数の機関で保存管理する体制が求められる。具体的には、感染研と中核的な地方衛生研究所とで分散して保管管理するのが最も現実的と考えられる。しかし、そのためには施設、設備、人材を維持するための財政的な裏付けが必要である。

### 【文献・ホームページ】

1) 木所稔、竹田誠、病原微生物検出情報(IASR), 2013; 34(8), 224-225

2) Saito H, Takahashi Y, Harata S, Tanaka K, Sano T, Suto T, Yamada A, Yamazaki S, Morita M. 1996; 40(4):271-5.

3) Saika S, Kidokoro M, Ohkawa T, Aoki A, Suzuki K. J Med Virol. 2002 Jan;66(1):115-22.

4) 木所 稔、落合 仁、渡辺正博、竹田 誠、庵原俊昭、第18回日本ワクチン学会学術集会、福岡、2014.12

## インフルエンザ病原体サーベイランスの意義

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。

## 急性出血性結膜炎病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

#### 1) 流行状況の把握

急性出血性結膜炎は主としてエンテロウイルス 70 型 (EV-70) 及びコクサッキーウイルス A24 型変異株 (CV-A24v) などのエンテロウイルスによって引き起こされる激しい出血症状を伴う結膜炎である。エンテロウイルスは一般に消化管で増殖するが、EV-70 と CV-A24v は結膜が感染部位である。分離報告も少ないため、症例とともにウイルス学的特徴に関する情報を蓄積し、ウイルスの変異と病原性や流行規模との関連性を調べることは有意義である。

#### 2) ポリオウイルス野外株の監視

ポリオウイルスが検出された場合もあるので、野外株かワクチン由来株かを決定することで、野外株の我が国への侵入を把握でき、以後の感染対策に役立つ。

### 2. 検体： 結膜ぬぐい液

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスは EV-70、CV-A24v を主とするエンテロウイルスとする。検査方法は細胞培養法及び遺伝子検査法とする。

### 4. 病原体の保存：

ウイルスは変異を続けており、将来種々の性状解析が必要となる可能性があり研究施設において管理、保存することが重要である。

#### 【文献・ホームページ】

- Pallansch, M.A., M.S. Oberste, J.L. Whitton. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In (D.M. Knipe and P.M. Howley eds.) Fields Virology 7<sup>th</sup> edition, pp.490-530. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013
- Lim K.H., M. Yin-Murphy. An epidemic of conjunctivitis in Singapore in 1970. Singapore Med. J. 12:247-249. 1971.

新規病原体サーベイランス（今後監視が必要と考えられる類型外感染症）  
重症急性熱性疾患（特に感染症が疑われるもの）における病原体サーベイランスの意義

1. 意義：

1) 流行状況の把握

現在国内で実施されているサーベイランスは、すべて Indicator-based surveillance（症例個々の情報を報告するサーベイランス）である。重症であっても、原因が特定されなければサーベイランスおよび流行状況の把握が不可。流行の初期の時点で原因が特定されない重症感染症の流行状況を把握することの公衆衛生学的意義は大きい。

2) 新たな病原体の把握

中国においては、2009 年より急性熱性疾患の強化サーベイランスを実施することで、当時原因不明であった Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) の原因が bunyavirus であると特定した。

新たな病原体、特にウイルスに関しては、原因不明の重症急性熱性疾患として監視しなければ特定が困難で、流行拡大の観点からもサーベイランスの実施は有益。

3) 重症例の把握

2014 年 3 月から 7 月に、新潟県内の医療機関において、発熱、頻脈、網状チアノーゼ等を伴い敗血症と診断された生後 3 か月未満の乳児 17 例が、ヒトパレコウイルス 3 型による感染症と診断された。新潟大学医学部小児科において、特に新生児、早期乳児の敗血症等の重症感染症をターゲットとして、リアルタイム PCR 法を用いた微生物の迅速診断の検査体制が整備されていたため、迅速な診断が可能であった。

重症化する可能性の高い原因不明疾患については、発生状況を把握し、迅速な診断を行った上で、患者数の増加と全国的な流行を監視することが重要である。

4) サーベイランス実施体制の確保・維持

原因不明疾患を対象とするため、通常の検査施設では原因特定に至らない可能性が高く、国立感染症研究所と地方衛生研究所が連携して原因の究明にあたり、有効なサーベイランスを実施することは、診断・治療・予防に有用のみならず、公衆衛生学的意義も大きい。

2. 検体：咽頭あるいは鼻腔スワブ〔場合により鼻腔吸引液〕、血清、髄液、便

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：エンテロウイルス属、パレコウイルス属、アデノウイルス（原因となる細菌の検査は各医療機関で検査される。また、全例に全ての対象ウイルス検査を行うのではなく、随伴症状や季節・地域流行等を考慮して選択する。）

4. 病原体の保存：原因が特定されなかった重症疾患については、将来的に疾患が特定される可能性もあり、特に検体を確実に保存することが重要である。

【文献・ホームページ】

- Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med. 2011 Apr 21;364(16):1523-32. doi: 10.1056/NEJMoal010095. Epub 2011 Mar 16.
- <速報>新潟県におけるヒトパレコウイルス 3 型感染症の患者報告の急増. IASR. 掲載日 2014/7/30
- 生後 3 カ月以内の乳児における不明熱等患者からのパレコウイルス 3 型の検出—山口県. IASR. Vol. 32 p. 294-295: 2011 年 10 月号

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

## 病原体サーベイランスの意義（細菌・真菌・寄生虫）

研究分担者	四宮 博人	愛媛県立衛生環境研究所
研究協力者	大西 真	国立感染症研究所細菌第1部
	柴山 恵吾	国立感染症研究所細菌第2部
	甲斐 明美	東京都健康安全研究センター
	船渡川 圭次	栃木県保健環境センター
	鈴木 匡弘	愛知県衛生研究所
	仙波 敬子	愛媛県立衛生環境研究所

### 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として、知事（緊急時は厚労大臣）は、全ての感染症の患者に対し検体の採取等に応じること、また、医療機関等に対し保有する検体を提供すること等を要請できる旨の規定を整備することとなった。

これに伴い、病原体サーベイランスの目的と効果について、あらためて検討を行った。細菌班では、細菌、真菌、寄生虫感染症を対象とし、一類から四類の全感染症、及び五類のうち感染症発生動向調査事業実施要綱でサーベイランスの対象とされている13感染症と本研究班が選定した2感染症について、病原体サーベイランスの意義や検査方法等を取りまとめて概説した。それぞれの病原体サーベイランスの意義についての詳細は、本稿の末尾に掲載した。

### A. はじめに

日本における感染症サーベイランスは、病原体検出報告と患者発生報告から成り立っている。病原体検出に必要な検査は、患者発生の届出に要する検査と、より詳細な検査に大別される。前者は病原体診断に必要な検査であり、後者は血清型別、遺伝子型別、ゲノム解析、薬剤感受性試験等、病原体の監視において重要な検査である。この点に関して、細菌とウイルスの検体の流れには相違が見られる。ウイルス性疾患の検体はウイルスの分離同定を要することから、地方衛生研究所（以下、地研）に直接搬入される場合が多いが、細菌の検体は病院検査室・民間検査所で届出に必要な検査

が行われる場合が多く、より詳細な検査のためには、分離菌株をあらためて地研で収集する必要がある。また、細菌は、ウイルスと比べて、サイズが大きく、遺伝子数も多く、代謝系を有することから、形態、生化学的性状、毒素産生等に基づく検査手法が多彩である。近年、迅速性という観点からPCR法が多用される傾向にあるが、例えば薬剤耐性菌においては、耐性遺伝子の検出のみでは十分でなく、培養菌株について感受性試験を行い菌株の表現型(phenotype)を確認する必要がある。したがって、信頼性の高い病原体サーベイランスを実施するためには各種細菌の的確な取り扱いに習熟する必要があり、地研における技術の

継承と人材育成が非常に重要である。また、効果的な病原体サーベイランスのためには、医療機関、保健所、地研、国立感染症研究所（以下、感染研）等が、適切な役割分担を行うとともに、相互に十分な連携を図ることが必要である。

## B. 類型別のサーベイランスの意義

感染症の類型別にサーベイランスの意義や検査方法等について概説する。個別の感染症について詳細を記載したものを本稿の後に添付する。

### 1. 一類、二類感染症

一類の**ペスト**については、日本では1926年以降患者発生がないが、世界的には1991年以降大幅に増加している。輸入感染症として国内で患者が発生した場合には、感染研が対応することが想定される。

二類感染症としては**結核**が重要である。日本は依然として結核の中蔓延国であり、「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、必要に応じて薬剤感受性検査を実施する。VNTR解析は結核菌の伝搬経路、病原性、拡散性を究明する上で有用であり、現状では約8割の自治体を実施している。**ジフテリア**はワクチンの普及により近年ほとんど発生していないが、臨床診断技能や菌の分離技術の維持に関して感染研が中心となって対応する。

### 2. 三類感染症

三類感染症では**腸管出血性大腸菌感染症**の患者発生数が最も多い。患者及び無症状保菌者からの分離菌株を、原則として感染研に送付し、PFGE (Pulsed-field gel electrophoresis)やMLVA (Multiple-locus variable number tandem repeat analysis)法による分子疫学解析を行っている。全国の分離菌株について、MLVA法等のデータを迅速に解析し相互に比較することにより、広域の患者発生に早期に対応できる体制が構築されつつある。

**細菌性赤痢、腸チフス、パラチフス**については、海外渡航関連の感染が多いが、近年国内発生例もあり、原因追求のため分離菌株のデータ蓄積（血清型別、薬剤感受性等）が必要である。**コレラ**に関しては、抗原性等が変化するため、既存の検査試薬では検出不能な変異株による大流行に備えるため、分離菌株の血清型と毒素型の同定検査を準備する。

### 3. 四類感染症

四類感染症においては、国内発生のあるものについては可能な限り全数について自治体において検査することが望ましい。

**エキノコックス症**は寄生虫疾患で、単包条虫と多包条虫の2種が主たる原因である。前者は国内には存在せず、全てが輸入感染事例である。一方、多包条虫による感染は、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**は原虫による疾患で、世界的に患者数が多く重要な感染症である。日本国内での報告は1991年以降は輸入例に限られ、最近では年間50~70例で推移している。熱帯熱マラリアは病状の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。血液塗抹標本の原虫種同定と遺伝子検査(PCR)が、実施可能な医療機関、地研あるいは感染研等で行われる。

**Q熱**は年間発症が数例の希少感染症で、検査にはBSL3施設が必要で分離が難しいが、実態が明らかでないため、実施可能な地研あるいは感染研で対応を行う。**炭疽**は1994年以降患者の国内発生はないが、バイオテロの可能性を含め将来的な発生への備えとして、地研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。**ボツリヌス症**は一般の医療機関で検査ができないため、実施可能な地研あるいは感染研で菌と毒素型の同定を行う。従来の検査法では検出されない新しい型も報告されていることから、注意が必要である。**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、感染研

と実施可能な地研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、1970年代前半までは年間50名以上の死亡例が報告されていたが、近年患者数は減少した。しかしながら、最近でも散発的な発生が報告され、世界的には流行があることから輸入感染例も報告されている。感染研と実施可能な地研で菌同定、PCR検査、抗体の検出に対応する。

**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例の患者発生があり、ほとんどが肺炎型でその1割が多臓器不全となる重症例が多い疾患である。90%が尿中抗原陽性結果により診断されており、菌の分離同定が行われず臨床分離株の情報が著しく欠落している、比較的新しい感染症で知見が十分に蓄積しておらず、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・クラミジアは、増殖が生細胞依存点である点でウイルスに似た特徴を有する。このため、地研や感染研のウイルス担当部署が扱うことも多いが、ここでは微生物学的分類に従う。リケッチア感染症である**つつが虫病**と**日本紅斑熱**は、四類感染所の中でレジオネラ症に次いで報告数が多く、一般の医療機関で検査診断が困難で病原体の分離も難しいことから、地研においてPCR検査及び血清学的方法により対応する。クラミジア感染症である**オウム病**は年間10例前後発生し、病原体分離が難しく耐性菌の報告もないことから、サーベイランスの意義は高くない。しかし、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。

その他の四類感染症、**回帰熱**、**鼻疽**、**類鼻疽**、**ブルセラ症**、**発疹チフス**、**ライム病**、**コクシジオイデス症**、**ロッキー山紅斑熱**については、国内発生がないか極めて希であることから、国(感染研)で対応することが想定される。

#### 4. 五類感染症

五類感染症は全てが病原体サーベイランスの

対象ではなく、最新の感染症発生動向調査事業実施要綱(平成27年度1月21日付け)で対象とされているもの13疾患、及び本研究班で加えた2疾患(侵襲性肺炎球菌感染症と侵襲性インフルエンザ菌感染症)について概説する。

(全数報告)**アメーバ赤痢**は原虫による感染症で、性感染症として近年増加しており、国内では欧米と異なる浸淫性を示すことから監視の意義が高い。顕微鏡による原虫検出、ELISAによる抗原検出、PCR検査等を地研あるいは感染研で実施する。**播種性クリプトコッカス症**は真菌感染症で、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、感染研で菌種同定する。

**劇症型溶血性レンサ球菌感染症**は、死亡率が高く、全例について分離菌株の血清型別、emm型別、薬剤感受性試験を地研で実施後、感染研に分離菌株を送付し、解析、保存が行われている。**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耐性試験を地研で実施する。**侵襲性肺炎球菌感染症**は、小児及び高齢者を中心に発症し、小児では肺炎を伴わない菌血症、成人では菌血症を伴う肺炎が多く、重篤な後遺症を残し致命的な場合もある。菌血症をきたすことから血液培養で菌が分離される。**侵襲性インフルエンザ菌感染症**は、髄膜炎例では後遺症を残すことが多く、敗血症例では急速に重症化して肺炎やショックを来すことがある。これらの侵襲性細菌感染症については、ワクチン効果との関連を調べるために、特に血清型の調査が重要である。現在、厚生労働省研究班及び感染症流行予測調査において、地研と感染研を中心に病原体サーベイランスが行われている。**破傷風**の原因菌は芽胞の形態で世界中の土壤に広く分布しているため、サーベイランスの意義は少ない。

薬剤耐性菌の問題は、近年ますます増大している。WHOは世界的な耐性菌の拡大を受けて、日本など加盟国に耐性菌の制御に関する行動計画の策定を求めている。日本の感染症法においても

昨年9月に2つの薬剤耐性菌感染症が五類感染症（全数報告）に新たに加わった。**バンコマイシン耐性腸球菌感染症**は、年間100例近い患者が発生し院内感染での死亡例がある。どのタイプの耐性遺伝子が多いかを継続的に把握し情報提供していく必要があり、地研あるいは感染研で対応する。**バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症**は、まだ国内発生はないが発生すれば社会的影響が大きく、地研あるいは感染研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、現時点では多くないが院内感染で死亡する場合があります、地研あるいは感染研でST型や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薬に対する耐性菌による感染であり、临床上大きな問題となっている。耐性遺伝子は細菌種を超えて伝播するプラスミド上に存在し、耐性菌の同定、耐性遺伝子の分子疫学解析を地研あるいは感染研で実施する。

（定点報告）全数報告と比べ菌株の収集が難しい側面があるため、効率的な菌株の収集法を整備していく必要がある。細菌性の**感染性胃腸炎**の主要な原因菌は、サルモネラ属菌とカンピロバクター・ジェジュニ／コリである。サルモネラ属菌の顕著な薬剤耐性化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研で実施する。カンピロバクター・ジェジュニは、現在、細菌性食中毒の中で最も多い原因菌であり、感染後ギランバレー症候群を引き起こすことがある。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、散発性感染例の状況を把握できる。

**A群溶血性レンサ球菌咽頭炎**については、迅速診断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。小児に多い咽頭炎由来株と幅広い年齢層に発症する劇症型由来株との間に明確な差異が認められておらず、それらの関係を把握す

るためにも血清型等の継続的な監視が重要である。**百日咳**の病原体サーベイランスは、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。アウトブレイク事例では、必要に応じて PFGE 解析を地研あるいは感染研で実施する。**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ーされているので、継続して評価することによって流行に変化が起きた時にその原因菌を同定する等、適時な調査を可能にする。

#### C. おわりに

病原体サーベイランスは、流行している病原体の特性を的確に把握し、感染対策行動に結びつく科学的根拠を提供するものである。科学技術に基づく検査方法や解析手法等の進歩により、病原体サーベイランスの質的向上が期待される。

#### 謝辞

本稿及びサーベイランスの意義（細菌・真菌・寄生虫）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）大石和徳、砂川富正、神谷 元、有馬雄三（国立感染症研究所・感染症疫学センター）、宮崎善継（同・真菌部）、野崎智義（同・寄生動物部）、森川 茂、今岡浩一、奥谷晶子、堀田明豊（同・獣医科学部）、安藤秀二（同・ウイルス第1部）、狩野繁之（国立国際医療研究センター研究所）、中野道晴、八木欣平（北海道立衛生研究所）、岩本朋忠（神戸市環境保健研究所）、岸本寿男（岡山県環境保健センター）、鳥居本美（愛媛大学医学部）



## 結核症 病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義

- 1) 結核は、感染から発病までの潜伏期間が長いため、病原体サーベイランスの結果が、接触者検診などの結核対策に直結する感染症である。すなわち結核菌の遺伝子タイピングにより、感染源・感染経路が特定されれば、潜在性結核感染症 (LTBI) の発見・治療に向けた行動が促され、新たな発病者の発生を未然に食い止めることができる。つまり、サーベイランスの充実は、このような、LTBI 治療の恩恵を受ける接触者の増加につながり、その結果、感染連鎖の環が断ち切られる。
- 2) 結核菌は治療期間が長いため、耐性菌出現の危険性が高い。昨年、約 40 年ぶりに新たな抗結核薬が導入され、今後、多剤耐性結核菌の治療環境は大きく変化する。したがって、病原体サーベイランスによる薬剤耐性の推移や新たな耐性結核の流行（あるいは、海外からの流入）の把握は、結核対策の適正性を評価する上で、必要不可欠である。
- 3) 結核罹患率の低下とともに、結核の発生状況は複雑化・偏在化している。病原体サーベイランスの一環として実施する遺伝子タイピングにより、重点的に対策をとるべき地域や集団などの特定が可能になり、より効果的・効率的な結核予防計画の策定に資することができる。

### 2. 検体

わが国では、結核菌の分離は病院検査室あるいは検査センターで主に行われている。したがって、サーベイランスに供する検体は、臨床分離株となる。

### 3. サーベイランスのための検査法

結核菌サーベイランスで行うべき検査は、1) 結核菌の鑑別、2) 薬剤感受性試験、3) 遺伝子タイピングである。結核菌の鑑別と薬剤感受性試験は、通常、患者管理のために、医療機関で実施される。これらの検査法については、結核菌検査指針 2007（文献 1）に記載された方法に従う。遺伝子タイピング法としては、反復配列数多型（variable number of tandem repeat, VNTR）法を用いる。この手法は、現在、地方衛生研究所を中心として実施体制の整備が進んでいる（文献 2）。また、全ゲノム解析についても、実施を検討する時期になっていると考える。

三種、四種の結核菌があるので、その同定法について早急に整備する必要がある。

### 4. 病原体の保存

菌株は適当な分散媒を用いて、凍結保存する。三種、四種についての感染症法における記帳義務に従い、記録を保管する。

#### 【文献・ホームページ】

- 1) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会：結核菌検査指針2007，結核予防会，東京，2007
- 2) 地方衛生研究所全国協議会 保健情報疫学部会 マニュアル作成ワーキンググループ：結核菌VNTR ハンドブック（第1版），2012（→ 地方衛生研究所全国協議会のホームページ → <http://www.chieiken.gr.jp/>）

## コレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、パラチフス 病原体サーベイランスの意義

(三類感染症について一括して記載)

**背景** コレラ菌、赤痢菌、腸管出血性大腸菌、チフス菌、パラチフス菌による感染症。  
患者数

	2010	2011	2012	2013. 52w	2014. 48w
コレラ	11	12	3	4	4
細菌性赤痢	235	300	214	142	141
腸管出血性大腸菌感染症	4134	3940	3768	4033	3973
腸チフス	32	21	36	66	52
パラチフス	21	23	24	49	15

**重症度** 死に至る疾患である。腸管出血性大腸菌感染症は、軽症から重症例まで多彩である。その他も入院加療が必要なものから、重症度が低いものまで存在する。死亡例は現在では稀である。

### 1. 意義

#### 1) 病原体の流行状況把握

- 腸管出血性大腸菌感染症： 広域散発事例の検出、流通汚染食材の推定等のために分子型別試験は必須である。
- 細菌性赤痢、腸チフス、パラチフスに関しても、海外渡航関連が約半数から2/3を占めるが、国内感染例の把握による原因推定（ヒト-ヒト感染、食品）等の原因追求に必要である。特に海外渡航例分離株のデータ蓄積が、輸入食品を原因とする場合には重要な情報基盤となる。

#### 2) 抗原性、病原性の変化の把握

- コレラに関しては、抗原性、毒素型において変化することが知られている。市販される検査キットでは検査不能な株による大流行への迅速な対応のためにも、分離数は少ないが病原体サーベイランスを実施しておく必要性が高い。
- 腸管出血性大腸菌感染症： 抗原性、毒素型、生化学的性状が多様であり、現在では稀な型の重大な集団事例が発生する危険性がある（欧州の EHEC 0104 集団事例のような）。そのために十分な事前準備が必要である。

#### 3) 薬剤耐性の把握

- 細菌性赤痢、腸チフス、パラチフスにおいては抗生物質治療が必須であるとともに、薬剤耐性化が進んでいる。適切な薬剤選択のためにも菌株性状を把握しておく必要がある。

#### 4) 学術的意義

- 病原性、表現系、薬剤感受性等の変化と、その新型株の拡散は社会的インパクト

が大きい。そのため、平時におけるサーベイランスの実施とそのデータの公表は重要である。さらに病原細菌における菌種内多様性解析の最も重要な対象の一つである。

## 2. 検体 臨床検体、分離株

### 3. サーベイランスのための検査法

	血清型 別	ファージ 型別	毒素型 別	分子型 別	薬剤感受 性試験
コレラ	○	-	○	○	-
細菌性赤痢	○	-	-	○	○
腸管出血性大腸菌感染症	○	-	○	○	-
腸チフス	○	○	-	○	○
パラチフス	○	○	-	○	○

### 4. 病原体の保存法

保存の必要有り

#### 【文献・ホームページ】

- 1) IASR Vol. 35 p. 117-118: 2014年5月号 腸管出血性大腸菌感染症 2014年4月現在
- 2) IDWR 2014年第38号<注目すべき感染症> 腸チフス-国外渡航歴のない感染者の増加 (2014年第34週以降)
- 3) IDWR 2013年第39号<注目すべき感染症> 腸チフス 2013年-国外渡航歴のない感染者の増加
- 4) IDWR 2013年第36号<注目すべき感染症> パラチフス 2013年-カンボジア渡航後の感染者増加
- 5) Shimada T, et al. Lancet 341: 1347.

## エキノコックス症 病原体サーベイランスの意義

### 背景

エキノコックス属条虫の幼虫（包虫）に起因する疾患で、人体各臓器特に肝臓、肺臓、腎臓、脳などで包虫が発育し、諸症状を引き起す。ヒトには、成虫に感染しているキツネ、イヌなどの糞便内の虫卵を経口摂取することで感染する。原因寄生虫種により単包性エキノコックス症（単包条虫）と多包性エキノコックス症（多包条虫）がある。近年、多包性エキノコックス症は、北海道全域に拡大し、本州への伝播が懸念され、国民の健康に脅威となっている。そのために感染症法では、エキノコックス症を4類感染症全数把握疾患に指定し、全患者発生例の報告を義務付けている。（IDWR 2001年第48週引用、一部修正）2004年の感染症改正にともない、犬のエキノコックス症についても報告を義務付けている。

昭和12年の最初の患者から北海道でのこれまでの累積患者は650人を数え、近年でも年間20名前後の新規患者が報告される一方、本州での患者発生も報告されている。単包性エキノコックス症は主として海外での感染が疑われ、多包性エキノコックス症は主として北海道との関連性が疑われることが多いが、関連が明確でないケースもある。

### 1. 意義

- 1) 単包条虫と多包条虫の2種が主たる原因寄生虫で、単包条虫は国内での動物間での流行は確認されていない一方、多包条虫は北海道での動物間での流行が確認されている。両者の区別は感染の原因を知る上で重要である。また最近の研究により、遺伝子型も区別され、遺伝子情報が感染源を知る手がかりになる可能性はある。
- 2) 実施することによる公衆衛生上の効果：感染の原因を知る手がかりになり、感染の拡大を防ぐことが出来る。
- 3) そのために必要な検体数（全国）：すべての検体について検討することが望ましい。

### 2. 検体（病原体分離の難易度を含む）

【ヒト患者の場合】容易ではない：ヒトの病巣の組織の冷凍もしくはアルコール固定標本。ヒトの診断は血清診断で行われるケースが多く、病巣の摘出手術がなされたときのみ病原体の分離が可能である。

【犬の場合】比較的容易：犬から分離された成虫もしくは糞便中の虫卵の、冷凍もしくはアルコール固定標本。犬の診断は糞便中に排出された虫体若しくは虫卵で診断を行うため、診断に用いた試料から病原体調査が可能である。

### 3. サーベイランスのための検査法

北海道立衛生研究所では、ELISAおよびWB法によるヒトの血清診断を行っている。またヒト及び犬から分離した寄生虫体組織（虫卵を含む）からの遺伝子診断も行っている。

一部の地研および感染研では、遺伝子診断に必要な情報及びコントロールDNAの提供は可能である。

### 【文献・ホームページ】

- 1) 山下次郎：エキノコックス、北大図書刊行会、札幌(1978) p. 246
- 2) 北海道立衛生研究所 <http://www.iph.pref.hokkaido.jp/>

## マラリア 病原体サーベイランスの意義

**背景** マラリアは、マラリア原虫属が原因の寄生性疾患で、ヒトに感染するマラリア原虫として、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリア原虫の4種類がある。近年、ヒトに感染するサルマラリアも報告されている。マラリアは100か国余り（アフリカ、アジア、中南米等）で流行しており、年間2億人以上の罹患者がある。日本では輸入感染症の国内発症として、年間50～70例の報告がある。

### 1. 意義

- 1) 国内発症例の約半数は、重症化しやすい熱帯熱マラリアが半数以上を占めており、的確な病原体診断が重要である。熱帯熱マラリアは症状の進行が速く、迅速かつ適切な治療が行われないと、極端に重症化する。
- 2) 遺伝子解析は原虫のオリジンを特定するのに役立つ。特に薬剤耐性原虫の遺伝子疫学研究は、国境を越えた耐性原虫の拡散等の把握するうえで重要である。

### 2. 検体

疑い患者の血液

### 3. サーベイランスのための検査法

血液塗抹標本（ギムザ染色）の顕微鏡観察

PCR法による原虫NDAの検出、塩基配列の決定

蛍光抗体法による血清抗体検出

### 4. 病原体の保存

保存の必要あり

### 【文献・ホームページ】

- 1) マラリアとは 国立感染症研究所 HP

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/519-malaria.html>

## Q 熱 病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義

- 1) Q 熱は、近年数例程度の発生が報告されているまれな 4 類感染症である。
- 2) 分離には、P3 レベルの施設が必要で、収集が困難でほとんど分離されていない状況。
- 3) 病原体の保有や移動が比較的困難な三種病原体である。
- 4) Q 熱に感受性を持つ抗菌薬について、耐性菌の報告はない。
- 5) 診断については、血清抗体価測定が主体で、病原体診断でも、特に分離株を得る必然性はなく DNA 検査でも代用は可能。

以上から、現時点で Q 熱コクシエラについては、サーベイランス実施自体が困難な現状も考慮して、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられる。

### 2. 検体

急性期の患者血液等から細胞培養を用いて分離同定した株

### 3. サーベイランスのための検査法

細胞培養を用いた分離同定

### 4. 病原体の保存

-80° での冷凍保存

#### 【文献・ホームページ】

- 1) Q 熱 感染症の話 IDWR 2002 年第 09 週号 (2002 年 2 月 25 日～3 月 3 日) 掲載  
[http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k00-g15/k00\\_04/k00\\_04.html](http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k00-g15/k00_04/k00_04.html)
- 2) 河本知秀, 小川基彦, 岸本寿男, その他: 海外の屠畜場および農場を視察後同時発症した Q 熱患者 3 症例. 日本感染症学雑誌 76 : 1030-1034, 2003.
- 3) リケッチア感染症診断マニュアル・病原体検査マニュアル: 国立感染症研究所, 地方衛生研究所全国協議会編, 2001
- 4) 岸本寿男, 安藤秀二, 小川基彦: Q 熱の現状と課題. ダニと新興再興感染症 SADI 組織編集委員会編 柳原保武監修 全国農村教育協会 205-217, 2007

## 炭疽 病原体サーベイランスの意義

### 1.意義

- 1) 日本国内ではヒトでは 1994 年以来、動物では 2000 年以来炭疽の発生は無いので、発生動向目的のサーベイランスではなく、万一発生した場合に、感染源および感染経路の推定のための積極的疫学調査(アクティブ・サーベイランス)の準備が必要であると思われる。
- 2) 炭疽菌は環境中(主に土壌)に放出されると芽胞を形成し、数十年間の生存が可能となるので発生の際には綿密な除染も同時に行い確実な除染を確認する必要がある。
- 3) 炭疽菌の遺伝子は菌株間の変異が極めて少ないことが特徴であり、抗原性や病原性の劇的な変化の可能性は極めて低い。ただし、生物テロの場合は薬剤耐性に関連する遺伝子に人為的な遺伝子操作が加えられている可能性があるため治療に用いるキノロン系(シプロフロキサシン)やテトラサイクリン系(ドキシサイクリン)などの薬剤耐性を早急に把握する必要がある。

### 2.検体

白い粉、炭疽疑い患者および患畜の血液、臓器など。

### 3.サーベイランスのための検査法

炭疽菌の培養は栄養寒天培地や羊血液寒天培地等で 37°Cの一晚培養で旺盛な発育が認められるので菌数が極端に少ない場合以外、分離は難易ではない。ただし、特定病原体であるため、培養された菌体は許可された検査機関以外での所持は認められない。分離された病原体そのものの輸送も煩雑な手続きが必要となるので炭疽菌が含まれる可能性がある検体からの分離培養に際しては国立感染症研究所獣医科学部への事前に問い合わせる作業を行うことを推奨する。

### 4.病原体の保存

分離培養された菌株はグリセロール添加液体培地内でスクリーキャップ付きチューブにて-80°Cのフリーザー内で長期保存が可能である。市販のマイクロバンクを用いても良い。

#### 【文献・ホームページ】

- 1) 病原体検出マニュアル 炭疽 国立感染症研究所  
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/labo-manual.html#class4>
- 2) WHO. 1998. Guidelines for the surveillance and control of anthrax in humans and animals.  
<http://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax/en/>

## 野兔病 病原体サーベイランスの意義

### 1.意義

- 1) 4 類感染症で国内発生は近年極めて稀だが、北米や欧州では毎年多数報告されている。
- 2) 北米の株は感染性が高くバイオテロへの使用が危惧されている。
- 3) 野兔病菌は 2 種病原体で、取り扱いには P3 レベルの施設を要し、保有や移動は制限される。
- 4) 菌分離は比較的困難で、主に血清学的検査により診断される。

### 2.検体

抗生物質投与前の急性期患者の病変部（潰瘍部分や腫脹したリンパ節など）

感染源動物の病変部（死亡個体の場合は脾臓、肝臓、肺、血液など）

急性期および回復期の患者血清

### 3.サーベイランスのための検査法

システインおよび鉄含有の培地を用いた 2 日以上的好氣的培養による菌分離（同定作業はレファレンスセンター参加地研あるいは感染研に問い合わせを進めることを推奨する）。

病変部や分離菌からの野兔病菌特異的な遺伝子や抗原の検出。

急性期から回復期の血清の 4 倍以上の菌凝集力価の上昇を目安とする。

### 4.病原体の保存

-80°C 冷凍保存

#### 【文献・ホームページ】

- 1) 野兔病 [http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k06/k06\\_22/k06\\_22.html](http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k06/k06_22/k06_22.html)
- 2) 野兔病 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-34.html>
- 3) Detection of Francisella tularensis-specific antibodies in patients with tularemia by a novel competitive enzyme-linked immunosorbent assay. Sharma N, Hotta A, Yamamoto Y, Fujita O, Uda A, Morikawa S, Yamada A, Tanabayashi K. Clin Vaccine Immunol. 2013 Jan;20(1):9-16.
- 4) Development of a real-time PCR assay for detection and quantification of Francisella tularensis. Fujita O, Tatsumi M, Tanabayashi K, Yamada A. Jpn J Infect Dis. 2006 Feb;59(1):46-51.
- 5) Preparation of monoclonal antibodies for detection and identification of Francisella tularensis. Hotta A, Uda A, Fujita O, Tanabayashi K, Yamada A. Clin Vaccine Immunol. 2007 Jan;14(1):81-4.



## レプトスピラ症 病原体サーベイランスの意義

**背景** ワイル病、秋やみなどに代表されるレプトスピラ症 (leptospirosis) は、病原性レプトスピラ感染に起因する人獣共通の細菌 (スピロヘータ) 感染症である。病原性レプトスピラは保菌動物 (ドブネズミなど) の腎臓に保菌され、尿中に排出される。ヒトは、保菌動物の尿で汚染された水や土壌から経皮的あるいは経粘膜的に感染する。4類感染症である。

### 1. 意義

- 1) レプトスピラ症は、年間数十例程度の発生が報告されている4類感染症である。
- 2) かつては農作業従事者に多い感染症であったが、近年では、水辺のレジャー等を介した感染も目立つ。また、海外における水辺のレジャーを介した感染の報告もある。正しい診断によりそのリスクを把握する必要がある。
- 3) 病原性レプトスピラには230以上もの血清型が存在し、地域によってその流行血清型は異なる。

症例数が少ないこと、血清群特異的抗体価の測定系を維持するのに各種菌株の継代が必要であることを勘案すると病原体サーベイランスは困難である。行政検査等を通じた診断支援が重要である。

### 2. 検体

発熱期の全血、急性期・回復期のペア血清。一般の試験機関における分離は現実的に不可能

### 3. サーベイランスのための検査法

分離同定による種同定、血清群特異的な抗体の検出

### 4. 病原体の保存

-80°での冷凍保存等

### 【文献・ホームページ】

- 1) IDWR: 感染症の話 2003年第1-2週合併号 (2002年12月30日~2003年1月12日) 掲載
- 2) 感染症専門医テキスト 第I部解説編 編集 社団法人 日本感染症学会 南江堂

## レジオネラ症 病原体サーベイランスの意義

**背景** レジオネラ属菌による呼吸器感染症。

発生動向調査（4類）における報告患者数は、現在では1000例を超える疾患である。

1,174（2014. 50W）、1,111（2013） 902（2012） 819（2011）

そのなかには、比較的軽症であるポンティアック熱患者の占める割合は比較的少数であり（2013年 27例）、そのほとんどが肺炎型である。呼吸困難436例、意識障害を来す例が211例、多臓器不全が105例と重症例が多い疾患である。

### 1. 意義

#### 1) 病原体の流行状況把握

入浴関連が疑われる事例は25%に過ぎない。残りの症例の原因を探るためには臨床分離株の解析が欠かせない。環境株の分子タイピングの結果が蓄積しつつある。冷却塔水、温泉、土壌分離株が由来毎にクラスターされているので、臨床分離株の由来の推定することが可能。

近年増加傾向にある症例数の原因を追求することが可能となる

#### 2) 抗原性、病原性の変化の把握

尿中抗原検索が臨床の場で広く利用されるようになった。しかしながら、一部の種・血清群にのみ対応していることから、臨床分離株の解析から見逃されている可能性がある種・血清群を抽出し、診断薬の改善が必要か検討する

#### 3) 薬剤耐性の把握

### 2. 検体

抗菌薬投与前に採取された喀痰、気管支肺胞洗浄液、気管内吸引物、胸水、肺組織などの呼吸器由来の検体が主として用いられるか、心嚢液、髄液、血液なども分離培養の検体となりうる。塗抹検鏡と培養検査を開始する。必要に応じて菌の遺伝子の検出も行う。

### 3. サーベイランスのための検査法

分離培養同定。分離困難な症例では、PCR法を用いた分子タイピング法が有効である。

### 4. 病原体の保存

-80°での冷凍保存等。

#### 【文献・ホームページ】

1) 病原体検出マニュアル レジオネラ症

2) レジオネラ症 2008.1~2012.12 (IASR Vol. 34 p. 155-157: 2013年6月号)

3) Amemura-Maekawa J, Kura F, Helbig JH, Chang B, Kaneko A, Watanabe Y, Isobe J, Nukina M, Nakajima H, Kawano K, Tada Y, Watanabe H, and Working Group for *Legionella* in Japan: Characterization of *Legionella pneumophila* isolates from patients in Japan according to serogroups, monoclonal antibody subgroups and sequence types. J. Med. Microbiol., 59:653-659, 2010.

## つつが虫病 病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義

- 1) つつが虫病は、近年年間数百例の発生が報告されている4類感染症である。血清型別がある。
- 2) 分離には、BSL3 レベルの施設が必要で、収集が困難でほとんど分離されていない状況。
- 3) 病原体の保有や移動が比較的困難。
- 4) つつが虫リケッチアに感受性を持つ抗菌薬について、我が国での耐性菌の報告はない。(東南アジアでドキシサイクリン耐性株が報告あり。)
- 5) 診断については、IF 法、IP 法による血清学的診断が主として用いられており、併用してDNA 検査も行われている。

以上から、現時点でつつが虫病リケッチアについては、サーベイランス実施自体が困難な現状も考慮して、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられる。

### 2. 検体

急性期の患者血液、痂皮等、またはそれらから細胞培養を用いて分離同定した株

### 3. サーベイランスのための検査法

細胞培養を用いた分離同定

検体あるいは分離株の遺伝子検査 (PCR)

IF 法、IP 法による血清学的診断

### 4. 病原体の保存

-80° での冷凍保存

### 【文献・ホームページ】

- 1) ツツガムシ病 感染症の話 IDWR 2002 年第 13 週号 (2002 年 3 月 15 日～3 月 31 日)  
掲載  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/encyclopedia/392-encyclopedia/436-tsutsugamushi.html>
- 2) IASR つつが虫病／日本紅斑熱 2005 年 12 月現在 Vol.27 p 27-28 : 2006 年 2 月  
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/312/tpc312-j.html>

## 日本紅斑熱 病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義

- 1) 日本紅斑熱は、近年 100-200 例の発生が報告されている 4 類感染症である。
- 2) 分離には、BSL3 レベルの施設が必要で、収集が困難でほとんど分離されていない状況。
- 3) 病原体の保有や移動が比較的困難な三種病原体。
- 4) 日本紅斑熱リケッチアに感受性を持つ抗菌薬について、耐性菌の報告はない。
- 5) 診断については、DNA 検査でも代用は可能。

以上から、現時点で日本紅斑熱リケッチアについては、サーベイランス実施自体が困難な現状も考慮して、病原体サーベイランスの意義や効果は、あまり高くないと考えられる。

### 2. 検体

急性期の患者血液、痂皮等、またはそれらから細胞培養を用いて分離同定した株

### 3. サーベイランスのための検査法

細胞培養を用いた分離同定

検体あるいは分離株の遺伝子検査 (PCR)

IF 法、IP 法による血清学的診断

### 4. 病原体の保存

-80° での冷凍保存

### 【文献・ホームページ】

- 1) 日本紅斑熱 感染症の話 IDWR 2002 年第 25 週号 (2002 年 6 月 17 日～6 月 23 日) 掲載  
[http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02\\_g1/k02\\_25/k02\\_25.html](http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g1/k02_25/k02_25.html)
- 2) つつが虫病・日本紅斑熱 2006～2009 (Vol. 31 p. 120-122: 2010 年 5 月号)  
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/363/tpc363-j.html>