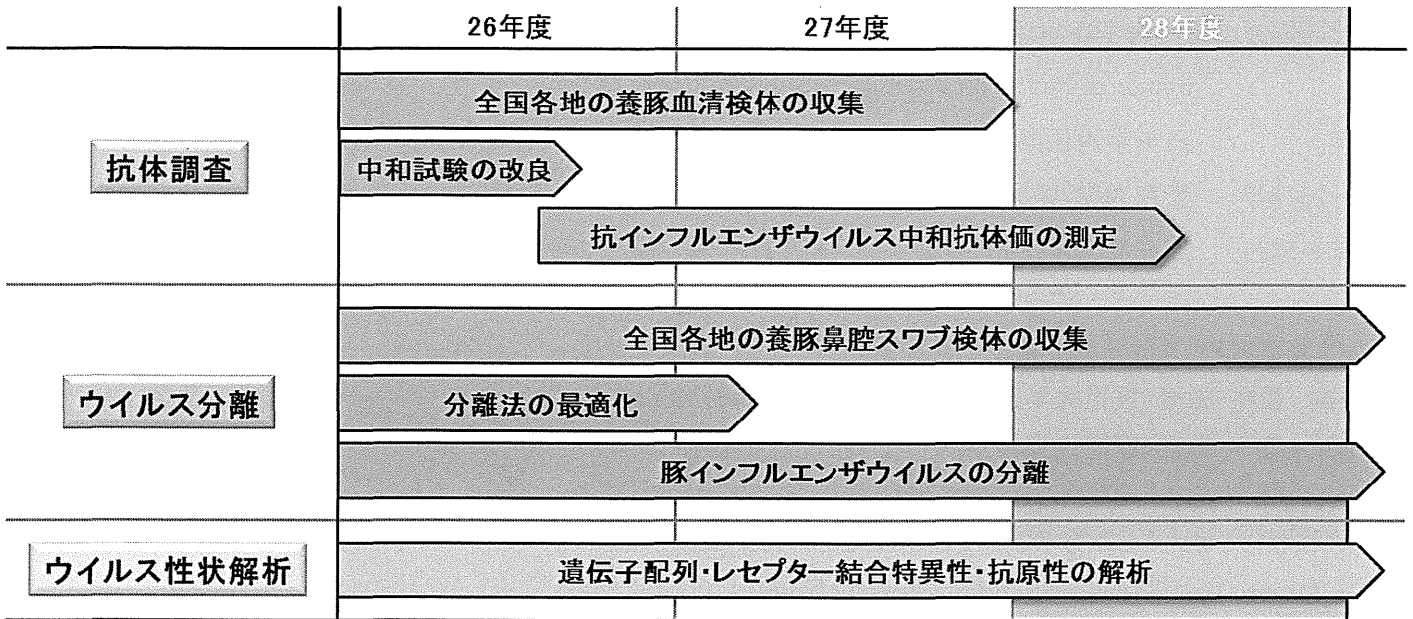


Ⅶ. (2年間の研究成果)の概要図等



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 2008～2009年 University of Wisconsin–Madison, Department of Pathobiological sciences, Influenza Research Institute, USA 【博士研究員】
- 2009年 日本学術振興会【海外特別研究員】(University of Wisconsin–Madison)
- 2009～2012年 東京大学 医科学研究所 感染症国際研究センター 高病原性感染症研究部門【特任助教】
- 2012年～現在 鹿児島大学 共同獣医学部 獣医学科 動物衛生学分野【准教授】

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 河岡 義裕 教授(東京大学、University of Wisconsin–Madison)
- 小原 恭子 教授(鹿児島大学)
- 小原 道法 先生(東京都医学総合研究所)
- Dr. Gabriele Neumann(University of Wisconsin–Madison)
- Dr. Masato Hatta(University of Wisconsin–Madison)
- 高田礼人 教授(北海道大学)

・主な研究課題

- 動物インフルエンザのサーベイランス
- インフルエンザウイルスの増殖機構に関する基礎研究
- ワクチン等に应用可能な組換えインフルエンザウイルスの作出
- 高病原性鳥インフルエンザならびに新型インフルエンザのウイルス病原性決定因子に関する研究
- 抗インフルエンザ薬と薬剤耐性ウイルスの分子基盤に関する研究

・これまでの研究実績

【発表論文】

1. Okuya K, Kawabata T, Nagano K, Tsukiyama–Kohara K, Kusumoto I, Takase K, Ozawa M. Isolation and characterization of influenza A viruses from environmental water at an overwintering site of migratory birds in Japan. **Arch Virol** 160, 3037–3052 (2015).
2. Ozawa M, Kawabata T, Okuya K, Nagano K, Kanda T, Kanazawa N, Tsukiyama–Kohara K, Taneno A, Deguchi E. Full genome sequences of torque teno sus virus strains that coinfecting a pig with postweaning multisystemic wasting syndrome in Japan: implications for genetic diversity. **Arch Virol** 160, 3067–3074 (2015).
3. Taft AS, Ozawa M, Fitch A, Depasse JV, Halfmann PJ, Hill–Batorski L, Hatta M, Friedrich TC, Lopes TJ, Maher EA, Ghedin E, Macken CA, Neumann G, Kawaoka Y. Identification of mammalian–adapting mutations in the polymerase complex of an avian H5N1 influenza virus. **Nat Commun** 6, 7491 (2015).
4. Fukuyama S*, Katsura H*, Zhao D*, Ozawa M*, Ando T, Shoemaker JE, Ishikawa I, Yamada S, Neumann G, Watanabe S, Kitano H, Kawaoka Y. Multi–spectral fluorescent reporter influenza viruses (Color–flu) as powerful tools for in vivo studies. **Nat Commun** 6, 6600 (2015). [*These authors contributed equally to this

work.].

5. Ozawa M, Matsuu A, Tokorozaki K, Horie M, Masatani T, Nakagawa H, Okuya K, Kawabata T, Toda S. Genetic diversity of highly pathogenic H5N8 avian influenza viruses at a single overwintering site of migratory birds in Japan, 2014/15. **Euro Surveill** 20, 15–27 (2015).
6. Ozawa M, Matsuu A, Yonezawa K, Igarashi M, Okuya K, Kawabata T, Ito K, Tsukiyama-Kohara K, Taneno A, Deguchi E. *Efficient isolation of Swine influenza viruses by age-targeted specimen collection*. **J Clin Microbiol** 53, 1331–1338 (2015).
7. Ozawa M, Shimojima M, Goto H, Watanabe S, Hatta Y, Kiso M, Furuta Y, Horimoto T, Peters NR, Hoffmann FM, Kawaoka Y. A cell-based screening system for influenza A viral RNA transcription/replication inhibitors. **Sci Rep** 3, 1106 (2013).
8. Ozawa M, Victor ST, Taft AS, Yamada S, Li C, Hatta M, Das SC, Takashita E, Kakugawa S, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. Replication- incompetent influenza A viruses that stably express a foreign gene. **J Gen Virol** 92, 2879–2888 (2011).

【取得済特許】

1. Yoshihiro Kawaoka, Gabriele Neumann and Makoto Ozawa. Influenza viruses with mutant PB2 gene segment as live attenuated vaccines. Ref: P110003US02, App.#: 13/594611, Filed: 8-24-2012.



平成27年度新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
研究発表会
2016年1月21日
国立感染症研究所・戸山庁舎

国内における 豚インフルエンザ流行動態の解明

鹿児島大学 共同獣医学部 動物衛生学分野
附属越境性動物疾病制御研究センター

小澤 真 (獣医師・医学博士)

豚インフルエンザウイルスのヒト感染事例

- 2009年 H1N1亜型ウイルスによるパンデミック
- ・北米大陸で発生→全世界で流行
 - ・幅広い年齢層
 - ・北米流行株と欧州両行株の遺伝子再集合体
- 2011年 H3N2亜型ウイルス(H3N2v)による集団感染
- ・アメリカ合衆国の一部の州
 - ・豚との接触歴のある小児が中心
 - ・北米流行株とパンデミックの遺伝子再集合体

**豚インフルエンザウイルスの
全世界的なサーベイランスが必要**

国内の豚インフルエンザ流行動態

データベース上のウイルス分離株

総株数

国内における豚インフルエンザの流行動態は
十分に把握されていない



4,107

目的



豚インフルエンザウイルスの
国内における流行動態を解明すること

方法

抗体調査 ウイルス分離 ウイルス性状解析

ウイルス分離株

ウイルス分離株

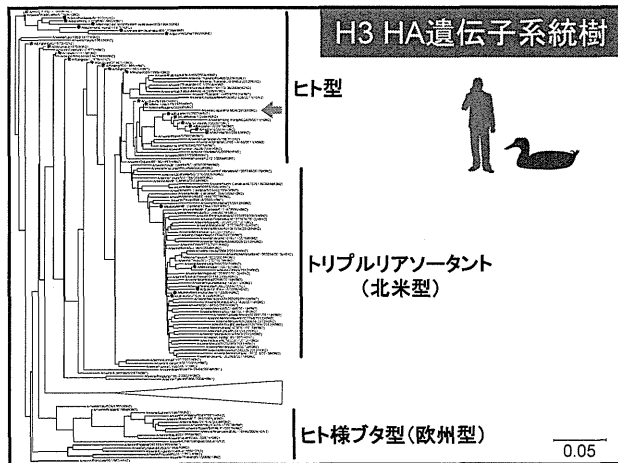
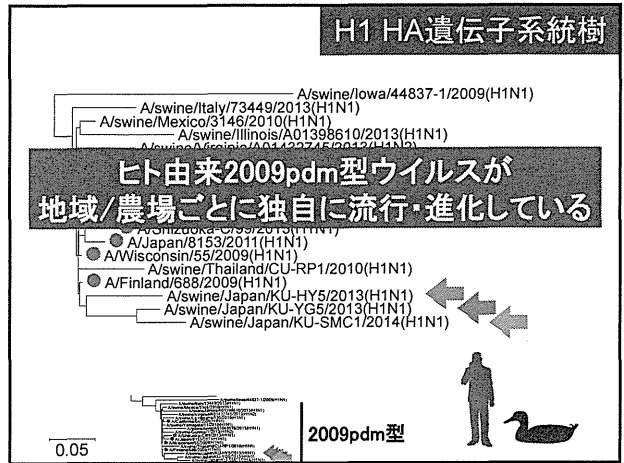
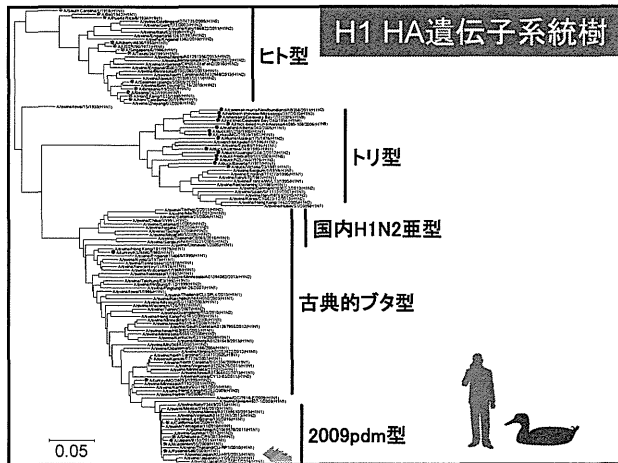
2013年末以降
「豚流行性下痢」が全国の養豚に蔓延



養豚鼻腔スワブ検体の採材が困難に

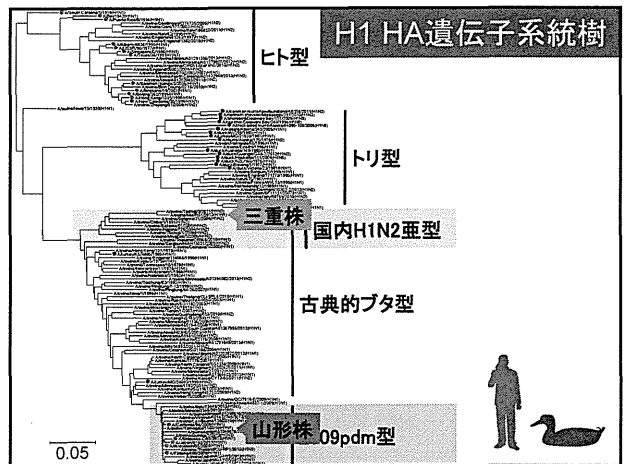
A/swine/Japan/KU-SMC1/2014(H1N1)

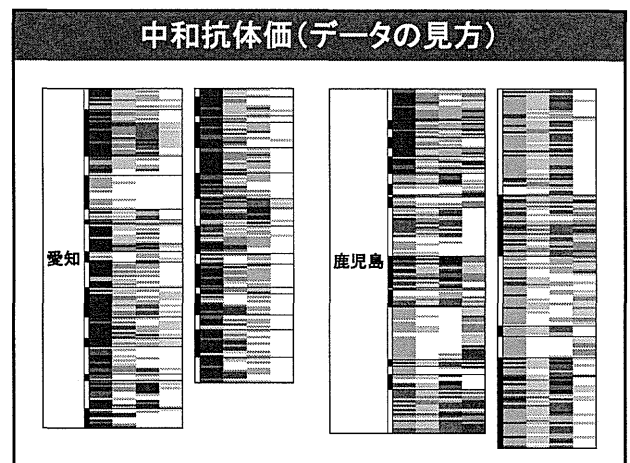
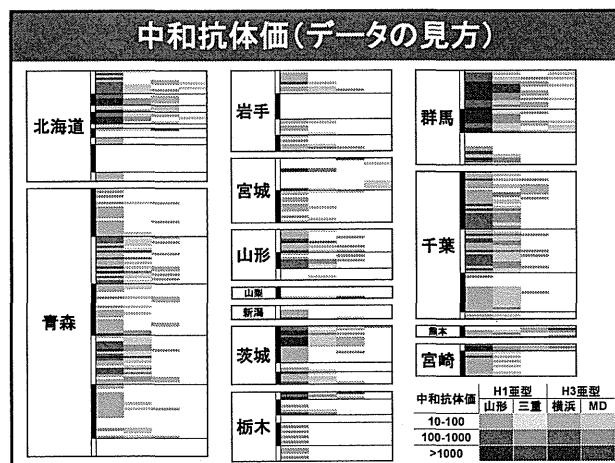
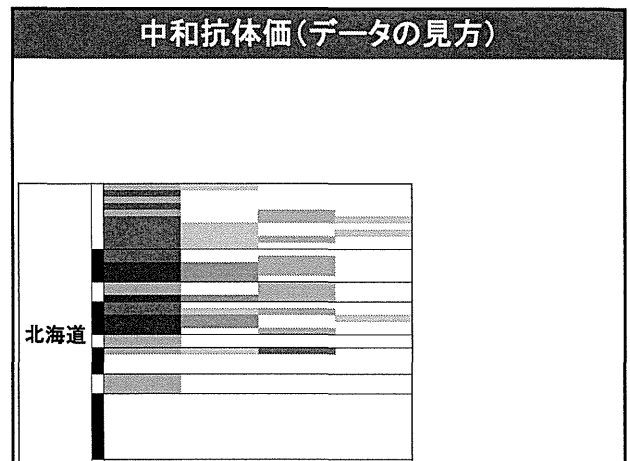
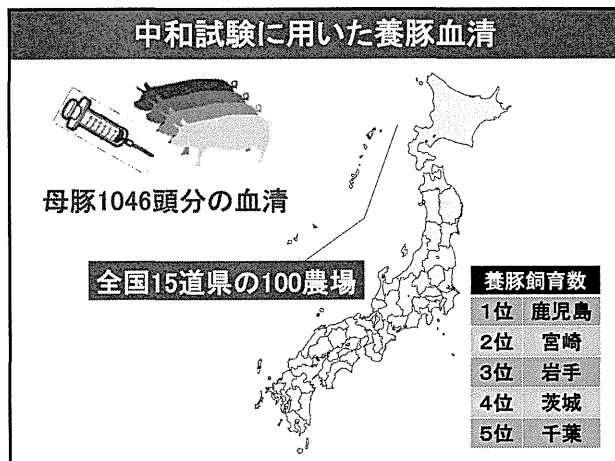
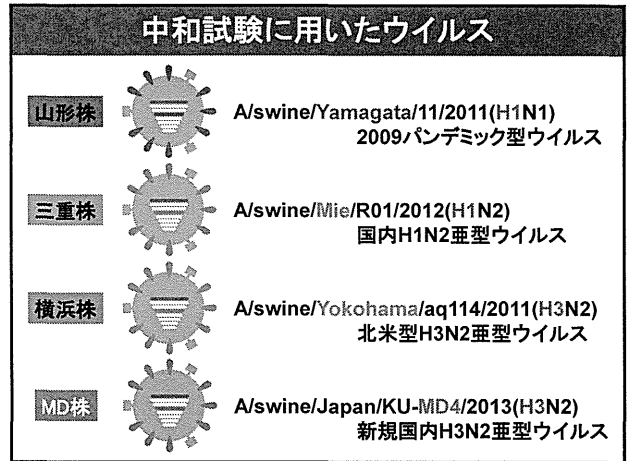
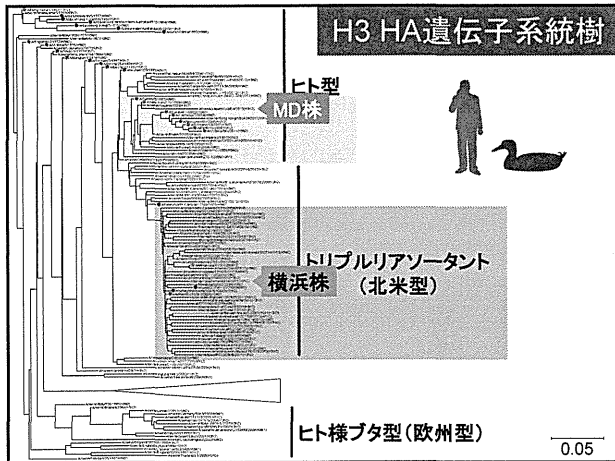
現在は終息傾向で昨年末から採材再開



中和試験の改良

Blank area for text.





抗体調査で得られた知見

2009pdm系統H1N1亜型ウイルスが
全国の養豚に蔓延している

MD株に近縁なH3N2亜型ウイルスが
九州の養豚を中心に流行している

国内未分離の北米型H3N2亜型ウイルスが
愛知や鹿児島県の養豚に侵入・流行している

今後の展望

試験済み検体数の少ない地方を中心に
母豚血清の抗体調査を進める

愛知や鹿児島を中心に養豚鼻腔スワブを採材し
北米型H3N2亜型ウイルスの分離を目指す

分離株の全長遺伝子配列の決定し
レセプター結合特異性・抗原性を解析する

3年目研究課題

平成 27 年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』

研究課題：地方自治体との連携による新型インフルエンザ等の早期検出およびリスク評価のための診断検査、株サーベイランス体制の強化と技術開発に関する研究

課題番号：H25-新興-一般-002

予定期間：H25 年度から H27 年度まで

研究代表者：小田切 孝人

所属研究機関・所属部局：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

職名：センター長

交付額(含む間接経費): 1 年目 16,266,000 円 2 年目 7,482,000 円 3 年目 6,284,000 円 合計 30,0032,000 円

I. 研究の背景・意義

(1) 新型インフルエンザの海外発生、引き続き国内発生に際して、全国一律の精度での PCR 検査系を緊急構築できる基盤維持のために、全国地方衛生研究所(地衛研)-感染研の連携で継続的な情報交換、技術支援体制を維持し、わが国の新型インフルエンザ対策の一翼を担う。

(2) 全国規模で定期的に PCR 検査外部精度管理(EQA)試験を実施し、パンデミックリスクの高い H5Nx および H7N9 亜型ウイルス検査系の検出精度を維持する。

(3) 患者検体から原因ウイルスの回収とその性状解析、リスク評価にはウイルス分離・培養技術が必要。本研究班がサポートし、地衛研におけるそれらの技術、精度の改善を行う。

(4) 新型ウイルスや未報告の変異ウイルスが海外で発生した場合、原因ウイルスの迅速入手は不可能。そのため、遺伝子情報から計算科学の手法でウイルスのリスク予測と評価をする。この基盤整備は必須。

(5) 本研究班での成果は、H28 年度施行の改正感染症法作成の際に活用され、施行後は適正な運用にも直接的な貢献となる。

II. 研究の目的

(1) 地衛研における PCR 検査の第 3 回 EQA を実施する。フォローアップとして個別にトラブルシューティングを行い、改善への支援をする。

(2) インフルエンザウイルス株サーベイランス体制(ウイルス分離・培養精度)の強化と改善のための技術支援する。これにより、新型を含むウイルスの迅速な確保、ウイルス学的リスク評価の早期開始が可能となる。

(3) 薬剤耐性株を含むハイリスク分離株の遺伝子情報から、計算科学によるハイリスク変異株の同定と評価法の改良を進める。これにより、危機管理体制を補完する基盤の強化ができる。これは、新型インフルエンザ発生時の初動対応に必須。

III. 3 年間の研究成果

・研究代表者

(1) 評価委員会からのコメント：①H7N9 等の新型に迅速に対応できるインフルエンザサーベイランス体制の維持を地衛研とはかっていくことが重要。②来年度からの国の研究班の再構築でこの体制が崩れないことを望みます。③サーベイランス体制は常に整備しておく必要がある。

対応：①全国地衛研の PCR 検査の一律なレベル向上のために 3 回の全国規模での EQA を実施し、個別のトラブルシューティングを行った。その結果、検査精度の一律化と迅速対応が達成されつつある。②AMED 研究事業の本格稼働により、研究予算の確保が難しくなってきたが、本研究 2 期 6 年で運用してきたコア・サポート地衛研-感染研連携によるサーベイランス体制の強化は、今後も維持する。③病原体の確保を確実にするための技術基盤を盤石にするため、地方ブロックごとに地衛研への講習、技術研修を実施した。これにより、株サーベイランス体制の向上と改善につながる。

(2) 研究計画は全て実施できた。基礎研究グループの開発成果も地衛研-感染研連携による検査とサーベイランスに応用できた。また、遺伝子計算科学による薬剤耐性株の評価に応用し、適切な流行予測を行った。今後、本基盤の維持が課題である。

・研究分担者((皆川 洋子))

(1) インフルエンザウイルス PCR 検出並びにウイルス株サーベイランス技術におけるコア・サポート地衛研連携網の維持強化を通じた、新たなプロトコルの検証及び株サーベイランス技術の強化。

(1-1) サーベイランス体制の維持強化: H7N9 鳥インフルエンザウイルス検査試薬(リアルタイム RT-PCR 法による H7 及び M 遺伝子検出) 検出感度の確認及び全地研へのフィードバック。

(1-2) オセルタミビル感受性低下変異(H275Y) AH1pdm09 ウイルスによる地域流行並びに散発を受けて、オセルタミビル耐性サーベイランス強化の必要性を周知し、結果として1シーズン約4000株の調査を達成。

(1-3) 季節性インフルエンザウイルスサーベイランスにおいて AH3 の血球凝集活性低下等問題点及び解決手法の地研間における共有。

(2) 全地衛研を対象にした「インフルエンザ検査体制に関するアンケート調査」結果の解析及び報告。

(3) 各研究機関における内部精度管理に関する書式案ひな形等を研究報告書の形で提示し、地衛研間で共有。

・研究分担者(影山 努)

(1) 全国の地衛研を対象に2013年度は74カ所、2014年度は72カ所、2015年度は73カ所について、リアルタイム RT-PCR 法を用いた高病原性鳥インフルエンザウイルス A/H5N1 および鳥インフルエンザ A/H7N9 の遺伝子検査診断法について外部精度管理(EQA)を行うための実施要項の配布、および遺伝子検査診断実施に関するアンケート調査を行った。

・研究分担者(今井 正樹)

(1) 地衛研でのウイルス分離検査体制の実態を把握するため、アンケート調査を実施した。その結果に基づいて、個別の聞き取り調査と改善策の協議を行った。

(2) 分離検査について2回目のアンケート調査を実施し、改善がみられない地衛研を特定し、その中から研修の要望があった2カ所を対象に個別研修を行った。

(3) B型インフルエンザウイルスを孵化鶏卵で長期間継代しても、その抗原性が変化しない手法の開発を試みた。

(4) A型インフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼにおけるアミノ酸変異は、ヒト上気道細胞でのウイルス増殖効率に影響することを明らかにした。

・研究分担者(佐藤 裕徳)

(1) A(H1N1)pdm09 薬剤耐性株の伝播リスクを予測。サーベイランス組織により妥当性を確認。

(2) A(H7N9) 中国株の伝播リスクを増強する二次変異を予測。サーベイランス組織により妥当性を確認。

(3) 未報告の薬剤耐性変異の構造生物学知見の提供

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) 本研究班によって、コア・サポート地衛研-感染研連携による外部精度管理(EQA)の仕組みが完成したことから、地衛研におけるウイルス「検査の質」維持・向上にむけてEQAを定期的に行う。

(2) 地衛研では、異動に伴って検査員が頻繁に変更となることから、検査技術をどう維持するかが大きな課題。これには、法に基づくインフルエンザウイルス検査を実施する地衛研における内部精度管理の充実を図る。

(3) 各地衛研において、ウイルス分離検査が適切に実施されているか否かを点検・評価するために、アンケート調査を定期的に行い、改善が見込まれない地衛研に対しては、技術研修を個別に実施する必要がある。ただし、この研修は予算上の措置が講じられた場合のみ実行可能である。

(4) 今後新たに出現する変異ウイルスのヒト-ヒト伝播能や薬剤感受性の変化の予測に計算科学の手法

を応用する。また、計算科学を株サーベイランスに活用する連携体制と技術基盤の強化を図る。

V. 行政施策への貢献

(1) 本研究班で構築したコア・サポート地衛研一感染研連携による検査系、ウイルス分離培養検査系、定期的な EQA 実施体制の構築は、平成 28 年 4 月に施行される改正感染症法によるサーベイランス体制の強化と適正運用の基盤となった。

(2) 高病原性鳥インフルエンザウイルス A/H5N1 や鳥インフルエンザ A/H7N9 の遺伝子検査診断の検査精度の向上を図る事で、新型インフルエンザ発生時でも精度の高い全国規模のインフルエンザウイルスの遺伝子検査診断が可能となる。これは国の新型インフルエンザ対策の根幹であり、行政施策への貢献は大きい。

(3) 計算科学を応用して遺伝子情報からウイルスの変化予測、リスク評価法をサーベイランスに活用する体制が構築されたことから、新型ウイルスの発生の際には、原因ウイルスの入手までの初動対応となる。この情報は特措法に基づく緊急事態宣言の発令の判断材料として活用でき、本研究成果は国の施策への直接的な貢献となる。

VI. 本研究の成果一覧(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

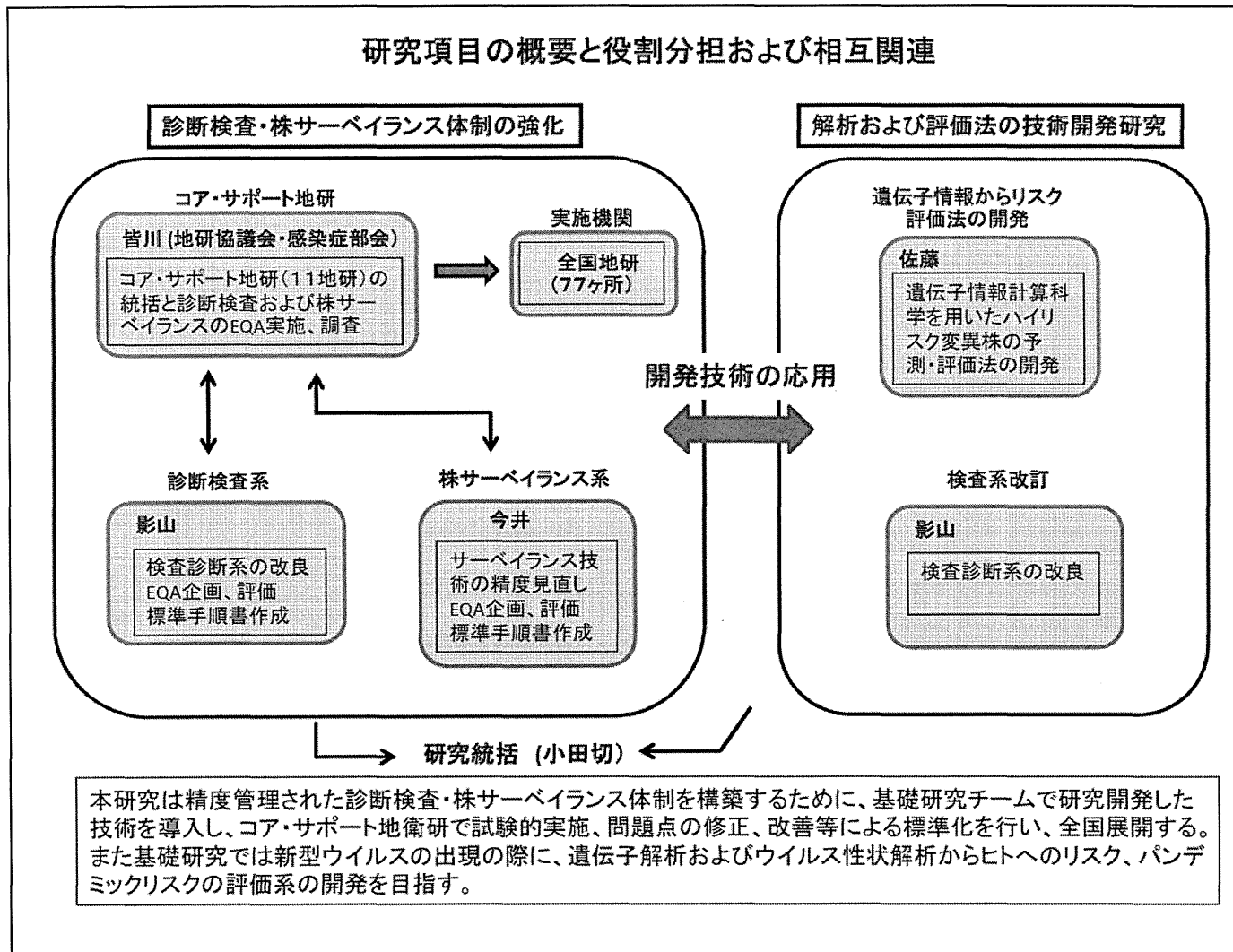
● 発表論文

1. Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Ohmiya S, Sato K, Ito H, Chiba F, Nishimura H, Shindo S, Watanabe S, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of an A(H1N1)pdm09 virus imported from India, March 2015. *Jpn J Infect Dis.* 2015 Nov 13 (in press)
2. Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M, and the Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of a large outbreak of influenza A(H1N1)pdm09 virus cross-resistant to oseltamivir and peramivir in the 2103–14 influenza season in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 May;59(5):2607-17. doi: 10.1128/AAC.04836-14.
3. 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)
4. 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
5. Takashita E, Fujisaki S, Kishida N, Xu H, Imai M, Tashiro M, Odagiri T Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in four seasons during pandemic and post-pandemic periods in Japan *Influenza Other Respi Viruses.* (2013) Jun 8. doi: 10.1111/irv.12132
6. Takayama I, Nakauchi M, Fujisaki S, Odagiri T, Tashiro M, and Kageyama T Rapid detection of the S247N neuraminidase mutation in influenza A(H1N1)pdm09 virus by one-step duplex RT-PCR assay *J Virol Methods.* 188(1-2):73-5 (2013)
7. Fujisaki S, Imai M, Takashita E, Taniwaki T, Xu H, Kishida N, Yokoyama M, Sato H, Tashiro M, and Odagiri T Mutations at the monomer–monomer interface away from the active site of influenza B virus neuraminidase reduces susceptibility to neuraminidase inhibitor drugs *J Infect Chemother* Oct;19(5):891-5 (2013)
8. 安井善宏、尾内彩乃、小林慎一、山下照夫、皆川洋子、土屋啓三、深瀬文昭、有賀みはる、片岡泉、糟谷慶一、片岡博喜. 2015/16 シーズン初めに保育園集団かぜから分離された AH1pdm09 インフルエンザウイルス-愛知県 病原微生物検出情報 36(11) 224-225, 2015

● ガイドライン

1. WHO インフルエンザ協力センター、東京 Recommendations for laboratory procedures to detect avian influenza A H7N9 virus in specimens from suspected human cases NIID Tokyo · April 12 2013
2. 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 鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス検出マニュアル(第 1 版) 2013, April.

Ⅶ. (3年間の研究成果)の概要図等



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

・主な研究課題

- ・昭和 52 年～59 年 東北大学医学部細菌学教室 (石田名香雄 教授)
鳥およびブタインフルエンザウイルスの生態学的研究
- ・昭和 54 年～56 年 米国ミシガン大学公衆衛生学部疫学教室 (Prof. Dr H.F. Maassab)
弱毒化インフルエンザ経鼻噴霧生ワクチンの開発研究、ワクチンウイルスの病原性の遺伝学的研究
- ・昭和 60 年～平成 10 年 自治医科大学医学部ウイルス学教室 (飛田清毅 教授)
インフルエンザ弱毒経鼻噴霧生ワクチンの開発研究、インフルエンザウイルス増殖機構の研究
- ・平成 10 年～12 年 金沢医科大学医学部微生物学教室 (大原義朗 教授)
インフルエンザウイルス粒子形成機構の研究
- ・平成 12 年～21 年 国立感染症研究所ウイルス第 1 部、第 3 部第 1 室 (倉根一郎部長、田代真人部長)
インフルエンザ株サーベイランス、インフルエンザ診断系開発・分子疫学、新型ワクチン株開発研究、ワクチン品質管理
- ・平成 21 年～26 年 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第 1 室
(田代真人センター長)
インフルエンザ株サーベイランス、分子疫学、血清疫学、ワクチン有効性の評価研究
- ・平成 26 年から現在 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長
インフルエンザ株サーベイランス、分子疫学、血清疫学、ワクチン有効性の評価研究、細胞培養インフルエンザワクチン研究開発、ワクチン品質管理

・これまでの研究実績

1. Bedford T, Riley S, Barr IG, Broor S, Chadha M, Cox NJ, Daniels RS, Gunasekaran CP, Hurt AC, Kelso A, Klimov A, Lewis NS, Li X, McCauley JW, Odagiri T, Potdar V, Rambaut A, Shu Y, Skepner E, Smith DJ, Suchard MA, Tashiro M, Wang D, Xu X, Lemey P, Russell CA Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift *Nature*. 2015 Jul 9;523(7559):217-20. doi: 10.1038/nature14460
2. *Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Ohmiya S, Sato K, Ito H, Chiba F, Nishimura H, Shindo S, Watanabe S, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of an A(H1N1)pdm09 virus imported from India, March 2015. *Jpn J Infect Dis*. 2015 Nov 13 (in press)*
3. *Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M, and the Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of a large outbreak of influenza A(H1N1)pdm09 virus cross-resistant to oseltamivir and peramivir in the 2103–14 influenza season in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 May;59(5):2607-17. doi: 10.1128/AAC.04836-14.*
4. Sakai K, Sekizuka T, Ami Y, Nakajima N, Kitazawa M, Sato Y, Nakajima K, Anraku M, Kubota T, Komase K, Takehara K, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Kuroda M, Takeda M. A Mutant H3N2 Influenza Virus Uses an Alternative Activation Mechanism in Tmprss2 Knockout Mice by Loss of an Oligosaccharide in the Hemagglutinin Stalk Region. *J Virol*. 2015 May 1;89(9):5154-8. doi: 10.1128/JVI.00124-15.
5. *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)*
6. 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
7. 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
8. 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
 9. Kishida N, Imai M, Xu H, Taya K, Fujisaki S, Takashita E, Tashiro M and Odagiri T Seroprevalence of a novel influenza A (H3N2) variant virus in the Japanese population Jpn.J.Infect.Dis.66: 549-551, 2013
 10. Dwyer D, Barr I, Hurt A, Kelso A, Reading P, Sullivan S, Buchy P, Hongjie YuH, Zheng J, Shu Y, Wang D, Lam, Aguon A, Oliva RQ, Odagiri T, Tashiro M, Verasahib K, Yusof MA, Nymadawa P, Alexander B, Gourinat AC, Grangeon JP, Jennings L, Huang S, Horwood, Lucero PM, Roque V Jr, Suy LL, Cardon P, Tandoc III A, Olveda RM, Kang C, Park YJ, Cutter J, Lin R, Low C, Mai LTQ, Balish A, Kile J, Mei S, Mcfarland J, Moen A, Olsen S, Samaan G, Xu X, Chea N, Diorditsa S, Feldon K, Fox K, Jamsran M, Konings F, Lewis HC, McPherson M, Nilles E, Olowokure B, Partridge J Seasonal influenza vaccine policies, recommendations and use in the World Health Organization's Western Pacific Region. Western Pacific Global Influenza Surveillance and Response System Vol 4 (3), (2013) doi: 10.5365/wpsar.2013.4.1.009
 11. ***Takashita E, Fujisaki S, Kishida N, Xu H, Imai M, Tashiro M, Odagiri T Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in four seasons during pandemic and post-pandemic periods in Japan Influenza Other Respi Viruses. (2013) Jun 8. doi: 10.1111/irv.12132***
 12. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M, Imai H, Zhao D, Kishida N, Shirakura M, de Vries RP, Shichinohe S, Okamatsu M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H, Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Eisfeld AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neumann G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. Nature. (2013) Jul 10. doi: 10.1038/nature12392
 13. ***Takayama I, Nakauchi M, Fujisaki S, Odagiri T, Tashiro M, and Kageyama T Rapid detection of the S247N neuraminidase mutation in influenza A(H1N1)pdm09 virus by one-step duplex RT-PCR assay J Virol Methods. 188(1-2):73-5 (2013)***
 14. ***Fujisaki S, Imai M, Takashita E, Taniwaki T, Xu H, Kishida N, Yokoyama M, Sato H, Tashiro M, and Odagiri T Mutations at the monomer–monomer interface away from the active site of influenza B virus neuraminidase reduces susceptibility to neuraminidase inhibitor drugs J Infect Chemother (March 26)(2013), doi:10.1007/s10156-013-0589-6***
 15. Aina A, Tamura S, Suzuki T, van Riet E, Ito R, Odagiri T, Tashiro M, Kurata T, Hasegawa H. Intranasal vaccination with an inactivated whole influenza virus vaccine induces strong antibody responses in serum and nasal mucus of healthy adults. Hum Vaccin Immunother. 2013 Sep;9(9):1962-70

厚生労働科学研究（新型コロナウイルス等新興・再興感染症研究事業）
地方自治体との連携による新型コロナウイルス等の早期検出およびリスク評価のための診断検査、株サーベイランス体制の強化と技術開発に関する研究（H25-新興-一般-002）

研究代表者 小田切孝人（感染研インフルエンザウイルス研究センター）
 研究分担者 皆川 洋子（愛知県衛生研究所、地全協感染症対策部会）
 佐藤裕徳（感染研病原体ゲノム解析研究センター）
 影山 努（感染研インフルエンザウイルス研究センター）
 今井正樹（東大医科ウイルス感染分野）（H26-27年度）
 藤田信之（独立行政法人製品評価技術基盤機構）（H25-26年度）
 齋藤玲子（新潟大学医歯学系国際保健学講座）（H25-26年度）
 高下恵美（感染研インフルエンザウイルス研究センター）（H25-26年度）

研究協力者
 （コア地衛研：6地衛研） 岩手県環境保健研究所；高橋雅輝、齋藤幸一
 東京都健康安全研究センター；新開敬行、長島道美、林志直
 大阪府立公衆衛生研究所；森川佐衣子、廣井聡、加藤匠男
 山口県環境保健センター；戸田昌一、鎌田明（H25）
 徳島県立衛生環境研究所；山下育亨（H26から）
 鹿児島県衛生研究所；安井啓宏
 福岡県保健環境研究所；戸塚由紀、吉富秀亮、千々和勝巳
 （サポート地衛研：5地衛研） 北海道衛生研究所；駒込理佳、長野秀樹
 横浜市衛生研究所；川上千春
 高山県衛生研究所；小淵正次、滝澤剛則
 堺市衛生研究所；内野清子、三好雅也、田中智之
 沖縄県衛生環境研究所；置屋武尚子、仁平穂

第1期 (H22~24年度) 第2期 (H25~27年度) 次期 (H28年度以降)

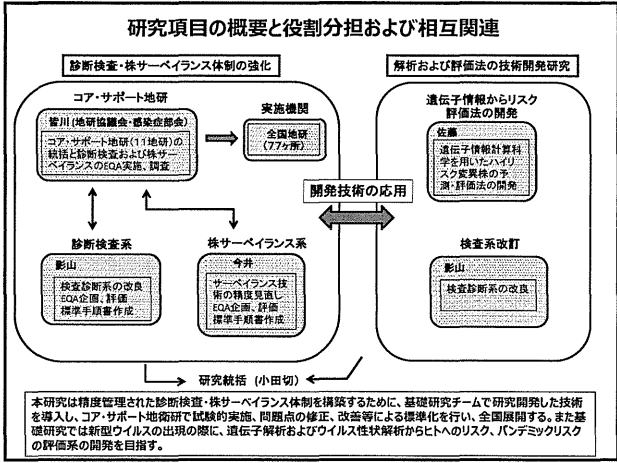
コア・サポート地衛研 - 感染研連携網の構築と共同プロジェクトの試行

→ 全国地衛研参加のプロジェクト展開

- 新型コロナウイルスのPCR検査EQA体制の構築と試行
- PCR検査法の改善
- 実施戦略の見直し、改良
- 全国規模での実施への準備
- 全国地衛研参加のPCR検査EQAの開始（3回実施）
- PCR検査法の改善
- ウイルス分離・培養技術の強化への取り組み
- 個別対応・現地調査

研究開発パート
 ● PCRによる薬剤耐性H1N1pdmの検出系の構築と改良
 ● 計算科学を応用して、ウイルスリスク評価系の構築、サーベイランスへの応用

研究開発パート
 ● 計算科学による薬剤耐性株の流行（2013/14札幌）のリスク評価



本研究プロジェクトの意義と期待される成果

背景と意義

全国地衛研-感染研連携により、全国一律の精度によるPCR検査体制の維持のための定期的なEQAの実施、ウイルス分離技術の維持のための調査と技術支援、遺伝子解析情報をもとにしたウイルス変化予測、リスク評価法の確立。

- ・ パンデミック発生時に全国一律の精度で検査可能な基盤構築。
- ・ 原因ウイルス入手前にリスク評価、パンデミックリスク評価できる体制構築。

期待される成果

1. 全国地衛研でのPCR検査EQAの定期的な実施
 - ⇒ 第1回目：問題点の認識と改善への取り組み（H25年度）
 - 第2回目：正確性、精度の飛躍的改善が実現（H26年度）
 - 第3回目：安定した精度での検査が可能（H27年度）
2. ウイルス分離・培養技術の改善 ⇒ 原因ウイルスの回収とワクチン開発への貢献
3. 薬剤耐性変異株、H5やH7亜型にト分離株の遺伝子情報の構造的、機能的解析基盤構築
 - ⇒ 原因ウイルス入手までの初動対応として、遺伝子情報からのリスク評価、パンデミック評価が可能
 - ・ 注意すべき重要変異のリスト化、検査やサーベイランスでの注意マークとして活用
 - ・ 耐性株の地域流行、拡大リスクの予測

地衛研側の対応と成果（H25-27年度）

(1) コア・サポート地方衛生研究所連携網を活用した、検査法実地検証及び株サーベイランス技術の強化

(1-1) サーベイランス体制の維持強化：
 平成25年4月：H7N9鳥インフルエンザウイルス検査試薬（リアルタイムRT-PCR法によるH7及びM遺伝子検出）の検出感度確認、4月25日付で全地研にフィードバック。
 (1-2) 平成25年11月以降オセルタミビル耐性サーベイランス強化。
 (1-3) 平成26年4月に熊本県内において家禽鳥インフルエンザ発生時、同12月宮崎県・山口県における発生時、当該ウイルスH5遺伝子におけるRT-PCR検出感度変異等について感染研に照会、必要な情報を地研間で情報共有。
 (1-4) 感染研におけるワクチン株検出に必要な分離ウイルス株・臨床検体の活用が円滑に行われるよう、事務手続きを含む全地研の実態把握・情報提供。

(2) 全地研を対象とした「インフルエンザ検査体制に関するアンケート調査」結果を報告。

(3) 28年4月改正感染症法施行に備えて、各研究機関における内部精度管理等に必要書類等をコア・サポート地方衛生研究所間で検討。通知等に項目のみ示された必要書類のひな形を作成し、地研ネットワークを通じて提供の予定。

第1～3回全国(74ヶ所)地衛研参加のEQAの実施（H25-27）

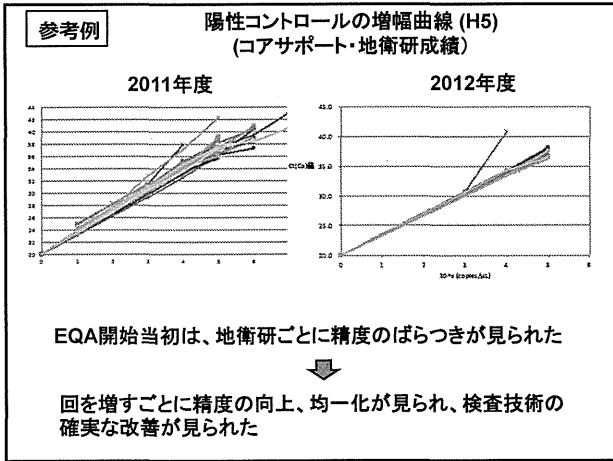
・EQA実施要項、事前アンケート（参加確認）の配布
 ・73～74カ所の地衛研へパネル検体発送
 ・試験実施、結果報告およびアンケート送付の締切
 ・集計、EQAの解析結果報告

パネル検体	亜型	濃度 (copies/mL)	正答数*	間定数**
A	H5N1	200	72/72 (100%)	72/72 (100%)
B	Negative		72/72 (100%)	72/72 (100%)
C	H7N9	20	72/72 (100%)	72/72 (100%)
D	H1N1pdm09	20	72/72 (100%)	71/71 (100%)
E	H5N1	20	71/72 (99%)	71/72 (99%)
F	H3N2	20	71/72 (99%)	70/71 (99%)

検体	A	B	C	D	E	F
亜型	H1N1pdm09	H7N7	H3N2	H5N2	DW	H5N1
コピー数(/μL)	80	80	8	200	—	80
正解率	100% (73/73)	100% (73/73)	94.5% (69/73)*	100% (73/73)	100% (73/73)	100% (73/73)

*: A型同定(亜型不明)は100%

3回のEQAの実施でほぼ100%正答率、劇的な精度の改善



ウイルス株サーベイランス体制の強化への取り組み

研究の背景

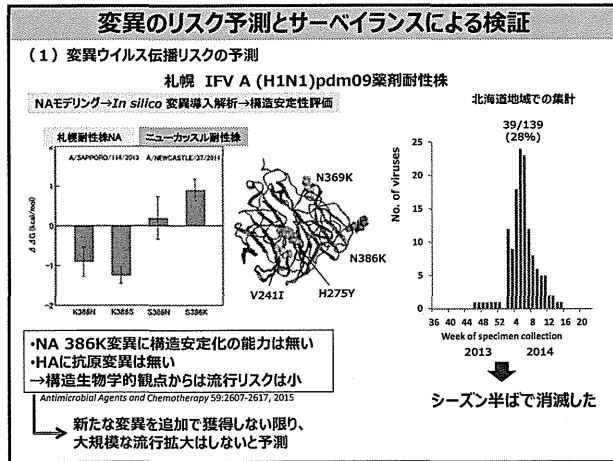
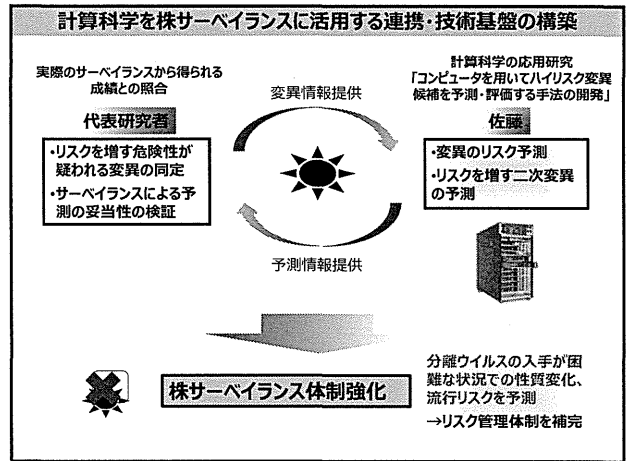
- ❖ 患者検体からウイルス分離/検出を行う地衛研職員の経験不足や技術力低下が指摘されている。
- 国内で発生・侵入した新型を含むウイルス、薬剤耐性ウイルスの迅速な入手が困難になる。
- 分離株を用いた性状解析・リスク評価が困難になる。
- ❖ 日本のウイルス流行株・耐性株のサーベイランス体制の機能低下

研究の目的

日本のウイルス株サーベイランス体制の強化と改善をする

- 地衛研におけるウイルス分離培養検査体制の現状調査を実施
- 地衛研に対する検査技術の支援を実施

- 研究の成果**
- 平成25年度のウイルス分離検査体制のアンケート調査により、ウイルスの分離効率率が非常に低いなど、検査体制に問題のある地衛研を特定した。
3シーズンとも70%以上：30機関(45%)；3シーズンとも50%以上：46機関(67%)
3シーズンとも50%未満：8機関(12%)；3シーズンとも25%未満：4機関(6%)
 - 平成26年度：平成25年度のアンケート調査結果から分離効率の低かった地衛研を対象にヒアリング調査を実施した。
➢ 問題点の把握の完了
✓ 検査担当者が頻繁に交代する。
✓ 担当者が交代する際に引き継ぎ期間が無く、引継ぎが不完全。
➢ 検査法の改善策について各地衛研と個別に協議した。
 - 平成27年度：全国の地衛研を対象に検査体制についての2回目のアンケート調査を実施した。
➢ ウイルス分離効率の改善がみられない地衛研を特定した。
➢ 研修の要望があった地衛研を対象に実地研修を行い、現行法の問題点を確認し、改善策を助言した。



(2) 伝播リスクを高める二次変異の予測

中国 トリIFV A(H7N9)

ヒトへの感染性を増強する変異の予測

(i) ヒト型受容体指向性の昂進
◆HA受容体結合部位周辺：44種類の変異

(ii) 蛋白質安定化の昂進 (補償変異)
◆HA三量体境界面：14種類の変異

HA trimer model

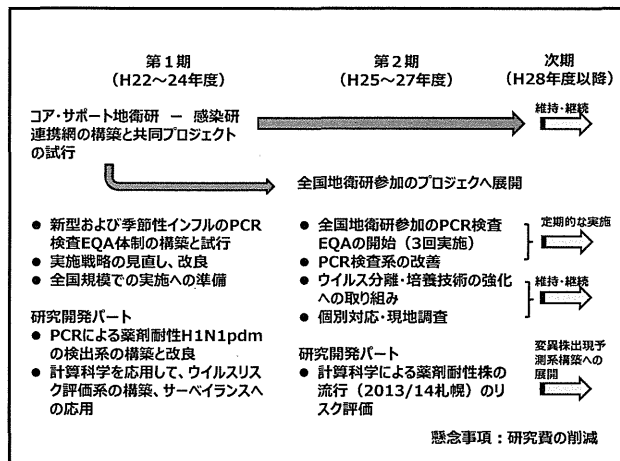
リスク変異の種類と位置を研究代表者に提供
監視を継続

◆平成26年1月30日現在、予測した変異をもつA(H7N9)株は報告されていない
◆また、A(H7N9)のヒト-ヒトの大規模伝播も報告されていない
◆「春節」中・後の監視が重要

H7N9 HA [A/Anhui/1/2013]
流行拡大を招くHA二次変異を5-8種予測
◆ヒト型受容体指向性の増強変異44種
◆構造安定化に寄与する補償変異候補14種

3年間の実際のサーベイランス結果と一致

予測の結論：流行せず
リスクを増す二次変異は極めて生じにくい (トリでは適応度下げる)



- ### 今後に残された課題
1. インフルエンザウイルス（季節性に加えて再興、新型を含む）検査関連情報の迅速かつ正確な伝達を担保するには、コア・サポート地衛研—感染研連携ネットワークでの研究班活動は必要。
 2. 平成28年4月に施行される感染症法改正に伴い全国自治体が担当するインフルエンザウイルス病原体情報収集において一定の精度を保つには、地研間（横）及び感染研（縦：外部精度管理の実施等）との連携が不可欠。
 3. 全国規模でのPCR検査EQAを定期的の実施すべし。
 4. 株サーベイランス技術のテコ入れは必須。改善には個別の研修等の対応が必要。また、定期的にアンケート調査を行なう。
 5. インフルエンザウイルス遺伝子計算科学の手法をサーベイランスに取り入れる。変異株出現予測、ウイルス変異予測系を構築する。
 6. 研究費予算の減少は、これらの対応を不可能にする。危機管理上でも懸念される。

平成 27 年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』

研究課題：医療機関における感染制御に関する研究

課題番号：H25-新興-一般-003

予定期間：H25 年度から H27 年度まで

研究代表者：八木 哲也

所属研究機関・所属部局：名古屋大学・大学院医学形研究科

職名：教授

交付額(含む間接経費): 1 年目 15,000,000 円 2 年目 7,500,000 円 3 年目 6,000,000 円 合計 28,500,000 円

I. 研究の背景・意義

- (1) 治療が困難なカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) を含めた多剤耐性菌が医療関連感染を引き起こしつつあり、個々の医療機関での感染制御の一層のレベルの向上が必要である。
- (2) 多剤耐性菌の感染制御には、地域連携および国家レベルでのサーベイランスや医療機関間及び行政機関も含めた連携が必要である。
- (3) 我が国でのクロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI) の疫学情報は不明である。
- (4) 欧米で問題となっている強毒型 CDI も踏まえた診断・感染対策・治療についての指針が整備されていない。
- (5) 病院や診療所、高齢者施設での季節性インフルエンザに対する感染対策の実態は明らかではない。
- (6) ノロウイルス胃腸炎に対する効果的な感染予防対策の指針が求められている。

II. 研究の目的

- (1) CRE を含めた多剤耐性菌についての疫学・感染対策・治療についての最新の知見を集約した、各医療施設で活用可能な資料集が作成される。
- (2) 有効な地域連携ネットワークの構築を推進するサーベイランス支援ツールが作成される。全国レベルでのサーベイランスが実施され、行政機関を含めた地域連携が推進される。
- (3) 多施設共同研究により我が国での CDI の疫学情報として、感染率やその risk factor の情報が判る。
- (4) 強毒性株も含めた CDI に対する感染対策・治療についてまとめた指針が作成される。
- (5) 季節性インフルエンザ感染対策の現状と問題点が明らかにし、対策の標準化に有用な指針が得られる。
- (6) 国内外のマニュアル、ガイドライン等に基づいた、ノロウイルス胃腸炎感染予防対策に関する指針が得られる。

III. 3 年間の研究成果

・研究代表者(八木 哲也)

- (1) 多剤耐性菌対策に加えインフルエンザ対策ノロウイルス感染症対策などの事象が入っており、研究班の目指すエンドポイントがあいまいである。→ 多剤耐性菌、CDI、インフルエンザ、ノロウイルス感染症は、医療機関で問題となることが多い院内感染症であり、それらに対する有効な感染対策についての内外の知見をまとめて、現場で活用できるような資料作成を作成することが本研究班の第一の目的となっている。
- (2) 薬剤耐性解析、ノロウイルス迅速診断法の開発などは他の研究班と重複する。→ 本研究班で行われる薬剤耐性解析や診断法の検討は、あくまでも対象となる感染症対策の地域連携の中で実施されるものである。
- (3) 全国の医療機関、JANIS、保健所・地衛研との連携体制強化策をさらに打ち出して欲しい。→ CRE 感染症が

第 5 類感染症届出対象疾患となり、JANIS はより規模の小さい 200 床以下の病院も取り込むことになり、分担研究者の柴山らが地衛研の薬剤耐性菌検出及び分子疫学的調査についての技術指導を行い、行政機関を含めた連携は強化される方向にある。報告書ではその連携のあり方について提言をまとめたい。

- (4) 海外での CRE によるアウトブレイク事例の報告を下に、有効な感染対策を資料としてまとめ、HP で公開した。
- (5) CRE 感染症の治療についての海外の知見をまとめた。

- (6) アウトブレイク時に行う積極的保菌調査について、その方法、有効性についての検討を行った。

・研究分担者(荒川 宜親(名古屋大学))

- (1) 医療機関における院内感染対策マニュアル作製のための手引き(案)Ver 6.0 の仕上げ作業を進めている。
- (2) CRE や IMP-6 に関する情報を整理し、HP 等を通じて公開し、国内の医療機関における感染制御を支援した。
- (3) 地域連携の一環として、他施設で分離された特異な多剤耐性菌の分子疫学解析を支援し、また新しい分子疫学解析手法を構築し検証を行った。

・研究分担者(中澤 靖)

- (1) 平成 26 年度に全国の研修指定病院を対象にした多剤耐性菌対策の現状アンケート調査を行い解析した。手術室を除いた病棟全体のアルコール性手指消毒剤消費量の中央値は 6.0ml/患者日と低値であり、わが国では、まず手指衛生の向上がまず求められると考えられた。
- (2) 多剤耐性菌の感染管理のマネージメントにおいて抗菌薬管理(Antimicrobial Stewardship:AS)が重要であるが、我が国においては諸外国にあるような病院におけるASのガイドラインの策定が遅れていることが判明した。
- (3) 多剤耐性アシネトバクター菌の感染対策について最新の文献的な考察をし、それらに関連して環境除菌のありかた、とりわけ Terminal Cleaning と紫外線による環境除菌についてまとめた。

・研究分担者(柴山 恵吾)

- (1) 地方衛生研究所における薬剤耐性菌の検査体制が構築されていなかった背景は、感染症法等の法令や制度上の制限により、検査実績が少なかった事が考えられた。平成 26 年には CRE 感染症の感染症法上の届出が導入され、多くの地方衛生研究所が薬剤耐性菌の検査体制の整備が開始された。
- (2) 地方衛生研究所の細菌検査担当者を中心に薬剤耐性菌研修を実施した。
- (3) 研修受講者に対するアンケート調査では、検査マニュアルの整備、陽性コントロールの配布、各地域での分離状況に関する情報共有の要望が多かった。ディスク法を用いた CRE の判定研修の有用性、満足度が高かった。

・研究分担者(藤本 修平)

- (1) 岐阜大学を中心とする岐阜県の連携状況の調査、感染対策の実施状況とそのアウトカムの把握のための標準化されたサーベイランス項目の設定、既存の JANIS データや抗菌薬使用状況調査(三重大学村木先生班)データ活用の検討をもとに、地域での加算 1-1、1-2 連携におけるデータ収集、集計、還元の労力を軽減しつつ、地域から全国レベルでのサーベイランス機能を併せ持った、(仮称)「感染対策地域連携支援システム」(RICSS; Regional Infection Control Support System)の概要設計、見積もり積算を行った。
- (2) サーベイランス項目については複数医療機関で手作業でのデータ収集、集計、還元の試行して改良を行い、最終年度には、データベースの管理法についてされに改良を加えて、再度概要設計、見積もり積算を行っている。基本ソフトウェア、データベースソフトウェア、ハードウェアを含めたシステム構築費は試行に伴う経費を除いて 2,500 万円程度と予測している(確定概算額は成果として年度末に提出予定)。

・研究分担者(荒川 創一)

- (1) 2013 年 12 月から 2014 年 3 月 31 日の 4 か月間に全国の国公立大学附属病院 26 病院の参加の下、CDI の

全病院サーベイランスを実施し、感染率を算出したところ平均 0.21%(0.04%-0.51%)となった。検出された *C. difficile* 菌株の毒素産生、分子疫学的解析と検出された患者の臨床的特徴について解析を行った。

- (2) 病棟を限定した前向きターゲットサーベイランスでは、腫瘍・血液内科病棟で 2.32%と他の呼吸器(0.20%)、小児科(0.54%)、消化器(0.35%)病棟よりも高率に発生していた。

・研究分担者(中村 敦)

- (1) 感度の低い従来の毒素検出キットに代わる糞便検体の毒素遺伝子迅速検出法の有用性を確認した。
(2) 毒素遺伝子迅速検出法を用いた重症例が多くみられるとされる菌株タイプの検出能を検証した。また重症化予測の指標となる臨床データについて検証した。
(3) 海外の知見に基づく重症例、再発例に対する抗 *C. difficile* 薬の選択基準、手術適応を提示した。また再発例に対する新たな治療戦略、院内感染拡大防止のための感染予防策の新たな考え方をまとめた。

・研究分担者(村上啓雄)

- (1) 平成 25 年度には、全国の感染防止対策加算の算定病院および、岐阜県内の高齢者施設および診療所への季節性インフルエンザ対策についての実態調査を行った。インフルエンザワクチンはほぼ全ての医療機関で実施されていたが、その他の項目(抗インフルエンザ薬の予防投与、マスクの着用、インフルエンザ様症状を呈する職員の就業制限、集団発生の判断基準、保健所への届出基準、近隣施設への援助要請基準)に関しては、各施設の経験等に基づいて様々な対応が行われており、感染対策の標準的指針を示す必要が認識された。
(2) 平成 26 年度には、国内外の文献をもとに、前年度の実態調査データに照らして来年度に策定すべき季節性インフルエンザ対策の標準的指針においてキーポイントとなる項目(インフルエンザワクチン接種、曝露リスクの最小化～マスクの有効着用、罹患した医療従事者の Sick Leave と復帰規定など)を抽出した。
(3) 平成 27 年度には 4 保健所管内(茨城県、鳥取県、福岡県、岐阜県内保健所)で起こったアウトブレイク事例とその対応について、現地に赴き直接聴取の形で調査を実施した。その結果も踏まえて標準的指針を策定した。

・研究分担者(飯沼 由嗣)

- (1) 石川県下の認定 ICN の協力のもと、ノロウイルスの流行状況の情報収集と情報共有を行うサーベイランス・システムを石川県下 12 施設の協力のもと構築し、各施設でのノロウイルスの流行状況を報告してもらい、その集計結果を石川県の定点感染症流行状況のデータと共に参加施設にフィードバックした。
(2) ノロウイルス感染予防対策を目的に医療機関で参考とする資料「ノロウイルス感染制御およびアウトブレイク対策のためのガイド」を、わが国あるいは世界のマニュアル、ガイドライン、国内で発生したノロウイルス集団感染事例報告等、さらには石川県で行っている地域での流行状況の情報共有と対策等を参考に作成した。
(3) 地域連携における対策上より信頼性のある検査法を確立するため、ノロウイルス RNA の簡易抽出法(PURE for NV)について評価した。陽性コントロールの希釈系列で、100 copies/sample まで検出可能であることが確認できた。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 本研究班で得られた成果である CRE、強毒性株を含めた CDI、季節性インフルエンザ、ノロウイルス感染症の感染対策についての資料集の普及、及び感染制御の地域連携での活用。
(2) 継続的な資料集の改訂、及びわが国のガイドラインへの組み込み。
(3) 多剤耐性菌対策については、国際的にも大きな問題となっており、今後行政機関を含めた幅広い医療機関の地域連携の推進と、抗菌薬適正使用の普及・推進が必要。