

平成 26 年度～平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法の確立、
及び細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性に関する研究

分担報告書

地方衛生研究所におけるバイオテロ対応に関する研究

所 属 堺市衛生研究所
研究分担者 小林和夫

研究要旨：バイオテロ対応において地方衛生研究所（地衛研）は原因物質（感染病原体や毒素など）の検出や特定で最前線となることが想定される。本分担研究は特定病原体等に規定されている原因物質（感染病原体や毒素など）を中心として、地衛研における特定病原体の検査に関する課題を抽出し、課題解決の方策や改善を目的とした。3年間に亘り、アンケート調査を実施し、バイオテロ対応（特に、特定病原体検出）における地衛研や国立感染症研究所が提供している病原体検出マニュアルの課題を抽出し、課題提起、そして改善状況を検証した。病原体検出マニュアルは課題提起により記載事項の増加や充実など、年度毎に改善した。現在、残存する課題として、1) 特定病原体等を原因とする1類感染症（クリミア・コンゴ出血熱、痘瘡、南米出血熱、ラッサ熱）、2類感染症（結核、中東呼吸器症候群、鳥インフルエンザ H7N9）や4類感染症（17疾患）に関する検出マニュアルの整備、2) 毒素（細菌毒素：黄色ブドウ球菌やウエルシュ菌エンテロトキシンや植物毒素：リシン）に関し、所管や検出マニュアルの整備、3) テロ発生に際し、迅速で円滑な対応をするため、緊急連絡・対応体制の構築や NBC テロを含む健康危機発生を想定した対応模擬訓練の実施（大阪府や近畿地区は整備・実施しているが、他地区は未整備・未実施）などが、抽出された。課題の克服には各地衛研のみならず、地方自治体や国レベルの連携、理解や支援（財政、人的、技術、情報など）が望まれる。

研究協力者（所属機関・職名は当時）
(北海道・東北・新潟地区)
水田克巳・山形県衛生研究所・所長
八柳潤・秋田県健康環境センター・上席研究員
(関東・甲・信・静岡地区)
岸本剛・埼玉県衛生研究所・副所長
(東海・北陸地区)
皆川洋子・愛知県衛生研究所・所長
(近畿地区)
内野清子・堺市衛生研究所・ウイルス検査担当・総括研究員
三好龍也・堺市衛生研究所・ウイルス検査担当・主任研究員
杉本光伸・堺市衛生研究所・細菌検査担当・総括研究員
福田弘美・堺市衛生研究所・細菌検査担当・主任研究員
(中国・四国地区)
調恒明・山口県環境保健センター・所長

岸本壽男・岡山県環境保健センター・所長
四宮博人・愛媛県立衛生環境研究所・所長
山下育孝・愛媛県立衛生環境研究所・ウイルス科長
(九州地区)
千々和勝己・福岡県保健環境研究所・副所長
世良暢之・福岡県保健環境研究所・保健科学部病理細菌課長

A. 研究目的

バイオテロ対応において地方衛生研究所（地衛研）は原因物質（感染病原体や毒素など）の検出や特定で最前線となることが想定される。本分担研究は特定病原体等（http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/hyou150521_1.pdf）に規定されている原因物質（感染病原体や毒素など）を中心として、地衛研における特定病原体の検査に関する課題を抽出し、課題解決の方策や改善を目的

とした。

加えて、大阪府や近畿地区における NBC テロ発生時の緊急連絡体制の構築や健康危機発生を想定した模擬訓練実施を報告する。

B. 研究方法

地衛研の全国組織である地衛研全国協議会は全国 6 地区支部（北海道・東北・新潟地区、関東・甲・信・静岡地区、東海・北陸地区、近畿地区、中国・四国地区、九州地区）から構成されているため、各支部から研究協力者を選定した。

4 項目（下記）について抽出した課題に關し、各研究者に改善状況を調査した。また、近畿地区で実施した NBC テロを含む健康危機発生を想定した対応模擬訓練を報告する。

- (1) 現行の国立感染症研究所(感染研)病原体検出マニュアル
- (2) 新規検査マニュアルの整備の必要性
- (3) 地方衛生研究所全国協議会 6 地区支部の支部内連携構築、支部内連携から広域・全国ネットワークの構築
- (4) 地衛研と感染研の連携強化
- (5) 近畿地区における NBC テロを含む健康危機発生を想定した対応模擬訓練

【倫理面への配慮】

本研究は意見聴取型調査研究であり、また、患者など研究対象者は包含せず、倫理面に問題ないと判断した。また、利益相反はなかった。

C. 研究結果

1. 現行の感染研病原体検出マニュアル（表 1）

3 年間に亘る問題提起や課題解決により、感染研の病原体検出マニュアル（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/lab-manual.html>）でリンク不全・未整備は 1 類（クリミア・コンゴ出血熱、痘瘡、南米出血熱、ラッサ熱）、2 類（結核、中東呼吸器症候群、鳥インフルエンザ H7N9）、4 類感染症（17 疾患）となり、記載事項の増加や充実など改善した（表 1）。また、改訂年月日や照会先の記載も重症呼吸器感染症（2 類感染症）、コレラ（3 類感染症）やヘニパウイルス感染症（4 類）などで改善し、利便性が向上した。

2. 新規検査マニュアルの整備の必要性（表 2）

痘瘡（1 類、一種、BSL-4）はバイオテロで発生が最も危惧され、アメリカ合衆国疾病管理予防センター（CDC）の Category A に分類されている（http://fas.org/biosecurity/resource/documents/CDC_Bioterrorism_Agents.pdf）。しかし、痘瘡ウイルスの検出マニュアルは依然として未整備であった。皮疹の性状は痘瘡と水痘で類似しているため、鑑別診断が求められ、痘瘡の検出検出マニュアル整備は必要である。なお、水痘ウイルス（ワクチン株を含む）の検出マニュアルは整備され、改善した。地衛研で実施する可能性の高い 4 類感染症（日本紅斑熱やウエストナイル熱など）は未整備であった。

毒素（細菌毒素：黄色ブドウ球菌やウエルシュ菌エンテロトキシンや植物毒素：リシン）は特定病原体等の規定対象外であるが、アメリカ合衆国疾病管理予防センター（CDC）は Category B に分類（http://fas.org/biosecurity/resource/documents/CDC_Bioterrorism_Agents.pdf）し、BC テロに使用される可能性のある毒素としている（表 2）。しかし、これら毒素は感染研病原体検出マニュアルに未記載であった。

3. 地方衛生研究所全国協議会 6 地区支部の支部内連携構築、支部内連携から広域・全国ネットワークの構築

厚生労働科学研究や地域ブロック研修会などを通じ、情報共有や技術習得が進展した。感染研と地衛研の双方で協議し、かつ、講師を出す研修体制作りも進行している。2015 年度から地方衛生研究所全国協議会の感染症対策部会員を 1 名増員し、6 支部全てから部会員を選出し、各支部の感染症対策部会が充実した。地衛研全国協議会理事会や総会や地衛研ネットワーク等で支部間の連携・情報共有を推進した。

4. 地衛研と感染研の連携強化

地衛研が推進している厚生労働科学研究（佐多班や皆川班）は感染研の協力を得、病原体検査の精度管理が向上した。インフルエンザやノロウイルス、野兎病菌、コレラ菌、腸管出血性大腸菌の分子疫学など、精度管理が推進された。感染研の外部精度管理事業企画検討委員会に地衛研委員が参画し、連携が強化された。感染研職員が研究代表者の場合、多くの

厚生労働科学や日本医療研究開発機構（AMED）研究班に地衛研職員が参画し、共同研究を推進した。

検査項目・担当官に依存するが、地衛研から感染研に依頼した行政検査（公文書発行前の連絡を含め）で迅速化が図られた。

5. テロ発生時の緊急連絡・対応体制の構築 や近畿地区における NBC テロを含む健康危機発生を想定した対応模擬訓練(図 1 , 2)

内閣府の NBC テロその他大量殺戮型テロ対処現地関係機関連携モデル（図 1 ）に準じ、大阪府はテロ発生時の緊急連絡・対応体制（図 2 ）を構築している。加えて、近畿地区の 14 地衛研では未知原因物質による健康危機の発生を想定し、検出や特定に関する模擬訓練を実施した。未知原因物質は年度により異なるが、感染病原体（インフルエンザウイルス）、化学物質（有機リン系農薬、食品添加物など）を用いた。地衛研間の情報共有や各地衛研内の部署を越えた連携が図られた。

D. 考察

地衛研は地方衛生行政の科学的・技術的中核機関（健発 0731 第 8 号、厚生労働省健康局長、平成 24 年 7 月 31 日）であり、業務と機能は 1) 試験検査、2) 調査研究、3) 研修・指導、4) 公衆衛生情報の収集・解析・発信、5) 健康危機管理対応、6) 衛生行政施策に資する科学的根拠の提供である。地衛研におけるバイオテロ対応として、上述 1) - 6) の全てが該当し、加えて、広域発生の場合、

地衛研におけるバイオテロ対応の現状と課題について、抽出や解決策を探査し、改善状況についてアンケート調査を実施した。国や自治体間の連携が求められる。

抽出された多くの課題に関し、地方衛生研究所、地方衛生研究所全国協議会および国立感染症研究所が真摯に取り組み、多くの改善が認められた。

未克服の主要な課題として、下記の 1) - 4) が掲げられる。

- 1) 特定病原体等を原因とする 1 類感染症（クリミア・コンゴ出血熱、痘瘡、南米出血熱、ラッサ熱）、2 類感染症（結核、中東呼吸器症候群、鳥インフルエンザ H7N9 ）や 4 類感染症（17 疾患）が未整備であり、国立感染症研究所病原体検出マニュアルの整備が課題である。

- 2) 特定病原体等に規定されていないが、毒素（細菌毒素：黄色ブドウ球菌やウエルシュ菌エンテロトキシンや植物毒素：リシン）に関し、アメリカ合衆国 CDC はバイオテロの候補物質（Category B ）として指定している。これら毒素に関し、所管や検出マニュアルの整備が必要である（表 2 ）。
- 3) 地方衛生研究所と国立感染症研究所の相互人事交流はより活発にすることが望まれる。
- 4) テロ発生時の緊急連絡・対応体制の構築は大阪府では構築されているが、多くの自治体は未整備である。近畿地区的地衛研において NBC テロを含む健康危機の発生を想定した対応模擬訓練が毎年度実施されているが、他地区地衛研では未実施である。テロ発生の事前準備として、緊急連絡・対応体制の構築や対応模擬訓練の実施が望まれる。

課題の解決には各地衛研のみならず、地方自治体や国レベルの連携、理解や支援（財政、人的、技術、情報など）が望まれる。

世界各地でテロ行為が発生している。日本は第 9 回ラグビーワールドカップ（2019 年）、夏季オリンピック・パラリンピック（2020 年）などの大きな行事を控え、バイオテロも含めテロ対策を事前準備・強化する必要がある。テロは突発的で緊急を要する健康危機であり、平時から対応を準備・構築することが求められる。

E. 結論

- バイオテロ対応において地衛研の課題を抽出し、改善状況を検証した。
- 特定病原体等を原因とする 1 類感染症（クリミア・コンゴ出血熱、痘瘡、南米出血熱、ラッサ熱）、2 類感染症（結核、中東呼吸器症候群、鳥インフルエンザ H7N9 ）や 4 類感染症（17 疾患）が未整備であり、国立感染症研究所病原体検出マニュアルの整備が課題である。
- 特定病原体等に規定されていないが、毒素（細菌毒素：黄色ブドウ球菌やウエルシュ菌エンテロトキシンや植物毒素：リシン）に関し、アメリカ合衆国 CDC はバイオテロの候補物質（Category B ）として指定している。これら毒素に関し、所管や検出マニュアルの整備が必要である。
- 地衛研と感染研の連携は向上し、バイオテロのみならず、より良い感染症対策に資す

- ることが期待できる。
- 課題の克服には各地衛研のみならず、地方自治体や国レベルの連携、理解や支援（財政、人的、技術、情報など）が望まれる。
 - テロ発生に際し、迅速で円滑な対応をするため、緊急連絡・対応体制の構築や NBC テロを含む健康危機発生を想定した対応模擬訓練の実施が望まれる。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Onodera, T., A. Hosono, T. Odagiri, M. Tashiro, S. Kaminogawa, Y. Okubo, T. Kurosaki, M. Ato, K. Kobayashi, and Y. Takahashi. 2016. Whole-virion influenza vaccine recalls an early burst of high-affinity memory B cell response through Toll-like receptor signaling. *J. Immunol.* 196: 4172-4184. doi:10.4049/jimmunol.1600046
- 2) Adachi, Y., T. Onodera, Y. Yamada, R. Daio, M. Tsuji, T. Inoue, K. Kobayashi, T. Kurosaki, M. Ato, and Y. Takahashi. 2015. Distinct germinal center selection at local sites shapes memory B cell response to viral escape. *J. Exp. Med.* 212: 1709-1723. doi:10.1084/jem.20142284
- 3) Kitada, S., K. Yoshimura, K. Miki, M. Miki, H. Hashimoto, H. Matsui, M. Kuroyama, F. Ageshio, H. Kagawa, M. Mori, R. Maekura, and K. Kobayashi. 2015. Validation of a commercial serodiagnostic kit for diagnosing pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 19: 97-103. doi: 10.5588/ijtld.14.0564
- 4) 小林和夫. 2015. マイコバクテリウム属（抗酸菌）. 標準微生物学 第12版（中込治, 神谷茂編） 東京：医学書院 . 276-288. ISBN: 978-4-260-02046-6

- 5) Kobayashi, K. 2014. Review. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex disease in humans. Translational research from basic mycobacteriology to clinical medicine. *Jpn. J. Infect. Dis.* 67: 329-332. doi.org/10.7883/yoken.67.329
- 6) Matsuzaki, Y., K. Sugawara, M. Nakauchi, Y. Takahashi, T. Onodera, Y. Tsunetsugu-Yokota, T. Matsumura, M. Ato, K. Kobayashi, Y. Shimotai, K. Mizuta, S. Hongo, M. Tashiro, and E. Nobusawa. 2014. Epitope mapping of the hemagglutinin molecule of A/(H1N1)pdm09 influenza virus by using monoclonal antibody escape mutants. *J. Virol.* 88: 12364-12373. doi:10.1128/JVI.01381-14
- 7) Sugamata, R., A. Sugawara, T. Nagao, K. Suzuki, T. Hirose, K. Yamamoto, M. Oshima, K. Kobayashi, T. Sunazuka, K.S. Akagawa, S. Omura, T. Nakayama, and K. Suzuki. 2014. Leucomycin A₃, a 16-membered macrolide antibiotic, inhibits Influenza A virus infection and disease progression. *J. Antibiot.* 67: 213-222. doi: 10.1038/ja.2013.132
- 8) 小林和夫. 2014. 細菌および真菌による呼吸器感染症（§ 9・2・1）. 病原微生物学・基礎と臨床（荒川宣親, 神谷茂, 柳雄介編） 東京：東京化学同人 . 239-244 . ISBN: 978-4-8079-0827-1

2. 学会発表 特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. 感染研の病原体検出マニュアルで記載やリンクがない特定病原体による感染症*

| 1類感染症 | BSL | 特定病原体 | 4類感染症 | BSL | 特定病原体 |
|-------------------|-------------|-------|-------------|-----|-------|
| クリミア・コンゴ出血熱 | 4 | 一種 | ウエストナイル熱 | 3 | 四種 |
| 痘瘡 | 4 | 一種 | 黄熱 | 3 | 四種 |
| 南米出血熱 | 4 | 一種 | オムスク出血熱 | 3 | 三種 |
| ラッサ熱 | 4 | 一種 | オウム病 | 2 | 四種 |
| | | | キャサヌル森林病 | 3 | 三種 |
| 2類感染症 | BSL | 特定病原体 | Q熱 | 3 | 三種 |
| 結核 | 3 | 三種、四種 | サル痘 | 2 | 三種 |
| 鳥インフルエンザ(H7N9) | 3 | 四種 | 重症熱性血小板減少症候 | 3 | 三種 |
| 3類感染症 全て記載およびリンク済 | | | 腎症候性出血熱 | 3 | 三種 |
| | | | 西部ウマ脳炎 | 3 | 三種 |
| | | | ダニ媒介脳炎 | 3 | 三種 |
| | | | 東部ウマ脳炎 | 3 | 三種 |
| | | | 日本紅斑熱 | 3 | 三種 |
| | | | ベネズエラウマ脳炎 | 3 | 三種 |
| | | | 発しんチフス | 3 | 三種 |
| | | | リフトバレー熱 | 3 | 三種 |
| | | | ロッキー山紅斑熱 | 3 | 三種 |
| 5類感染症 | 全て記載およびリンク済 | | | | |

*2017年02月14日現在 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/lab-manual.html>)

*特定病原体は感染症法に基づく特定病原体等の管理規制に準拠(2015年05月21日)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/hyou150521.pdf>

表2. バイオテロに用いられる可能性のある分類：米国疾病管理予防センター(CDC)

| Category A |
|--|
| ➤ Anthrax (<i>Bacillus anthracis</i>) |
| ➤ Botulism (<i>Clostridium botulinum</i> toxin) |
| ➤ Plague (<i>Yersinia pestis</i>) |
| ➤ Smallpox (<i>variola major</i>) |
| ➤ Tularemia (<i>Francisella tularensis</i>) |
| ➤ Viral hemorrhagic fevers (filoviruses [e.g., Ebola, Marburg] and arenaviruses [e.g., Lassa, Machupo]) |

| Category B |
|---|
| ➤ Brucellosis (<i>Brucella species</i>) |
| ➤ Epsilon toxin of Clostridium perfringens |
| ➤ Food safety threats (e.g., <i>Salmonella</i> species, <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Shigella</i>) |
| ➤ Glanders (<i>Burkholderia mallei</i>) |
| ➤ Melioidosis (<i>Burkholderia pseudomallei</i>) |
| ➤ Psittacosis (<i>Chlamydia psittaci</i>) |
| ➤ Q fever (<i>Coxiella burnetii</i>) |
| ➤ Ricin toxin from Ricinus communis (castor beans) |
| ➤ Staphylococcal enterotoxin B |
| ➤ Typhus fever (<i>Rickettsia prowazekii</i>) |
| ➤ Viral encephalitis (alphaviruses [e.g., Venezuelan equine encephalitis, eastern equine encephalitis, western equine encephalitis]) |
| ➤ Water safety threats (e.g., <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>) |

| Category C |
|---|
| ➤ Emerging infectious diseases such as Nipah virus and hantavirus |

https://fas.org/biosecurity/resource/documents/CDC_Bioterrorism_Agents.pdf

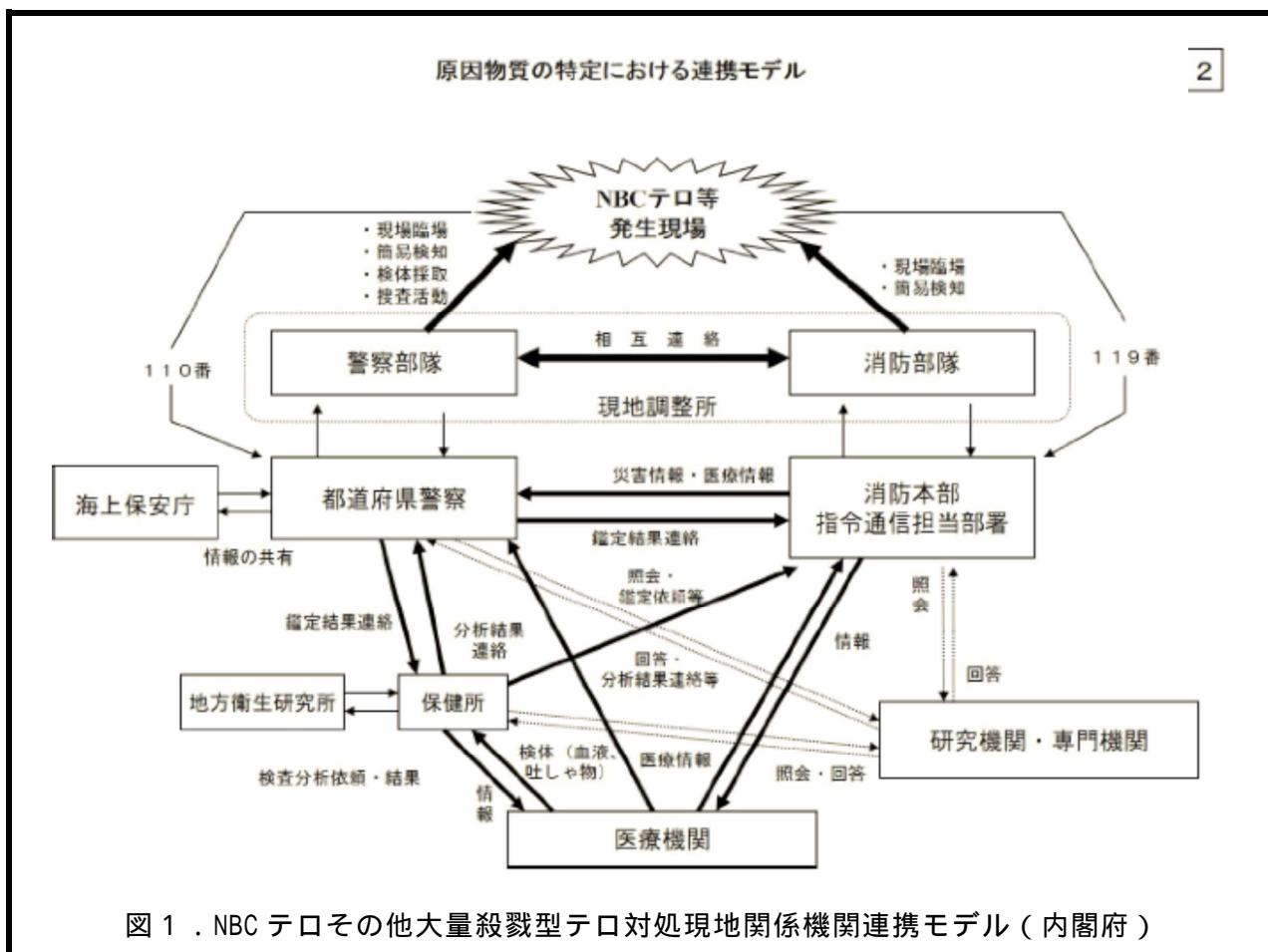


図1 . NBC テロその他大量殺戮型テロ対処現地関係機関連携モデル (内閣府)

