

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

総括研究報告書

国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究

研究代表者: 宮崎義継 (国立感染症研究所真菌部)
研究分担者: 調 恒明 (山口県環境保健センター)
前川 純子 (国立感染症研究所細菌第一部)
池辺 忠義 (国立感染症研究所細菌第一部)
永宗 喜三郎 (国立感染症研究所寄生動物部)
田島 茂 (国立感染症研究所ウイルス第一部)
安藤 秀二 (国立感染症研究所ウイルス第一部)
吉田 弘 (国立感染症研究所ウイルス第二部)
森 嘉生 (国立感染症研究所ウイルス第三部)
蒲地 一成 (国立感染症研究所細菌第二部)
御手洗 聡 (結核予防会結核研究所抗酸菌部)
森川 茂 (国立感染症研究所獣医科学部)
松岡 佐織 (国立感染症研究所エイズ研究センター)
藤本 嗣人 (国立感染症研究所感染症疫学センター)
鈴木 里和 (国立感染症研究所薬剤耐性研究センター)

研究要旨 国立感染症研究所と全国の地方衛生研究所は病原体検査に関して、各種の病原体情報を共同で発信しているが、両者は行政上、所属の違う組織であり連携の明確な法的根拠は無く、共同作業の障壁になっている。危機的感染症発生の迅速な察知、正確な疫学情報の把握を目的として、検査方法の標準化、および疫学調査を通じて感染研と地衛研の連携体制を構築する研究を実施した。

A. 研究目的

薬剤耐性菌、新型インフルエンザ等の感染症アウトブレイク、ジカ熱・デング熱等の新興感染症など国民生活に脅威となる感染症は継続的に発生している。また、平成28年度から自治体は病原体検査を実施する法的な義務を負っている。

これら危機的感染症の発生に対する初動スキームは、先ず病原体を特定する、判明した病原体のサーベイランスにより感染拡大状況を把握することである。しかし、現行では国全体として統一的に初動スキーム

を可能とする法的に整備されたシステムが存在しない。

そこで、危機発生時に直ちに病原体診断を全国規模で実施可能とするラボネットワークを構築・維持することは危機管理上必須である。

本研究は、感染研と全国の地方衛生研究所(地衛研)が相互に補完協力して、国内の感染症に対応することを目的として、ウイルス・細菌・真菌・寄生虫などあらゆる病原体を想定し、行政の関与が必要な感染症に備える研究を実施する。研究の性格上、公衆衛

生学的に重要性が高まった感染症や病原体を優先対象としていく。

具体的には、以下のような共同作業を通じてラボネットワーク機能を強化し、危機的感染症発生に際して、全国で病原体検査が実施可能な体制を構築・維持する。公衆衛生上問題となりうる病原体に関する診断・検査法の研究、診断・検査法共有のための相互研修やマニュアル作成、病原体診断用機器や試薬等の整備、診断・検査法の精度管理。

感染症の診断は病原診断により行われるため、正確な病原診断を実施できることが感染症サーベイランスの基本となる。本研究の成果は、全国の行政機関における病原診断能力の向上と維持につながり、わが国における精度の高い感染症発生動向調査結果として反映される。感染症の発生動向は施策に直接反映される。

また、インフルエンザ等のパンデミックにおいて流行状況を把握する必要性が生じた場合、緊急に検査法を構築し共有する必要があるが、本研究成果の活用により、全国で統一された病原体検査が迅速かつ円滑に行われる。さらに、検査法の統一化により国と自治体との病原体情報共有が容易かつ正確となることで疫学の精度を高め、効果的なパンデミック対策に資する。

B. 研究方法

研究は研究代表者(宮崎)、研究分担者14名の計15名によって行われた。研究においては各人の担当分野を研究代表者が総括する形で遂行された。研究は、1)各病原体レファレンスセンター活動、2)病原体・細菌毒素などの診断法・疫学解析法の確立を中心に行った。具体的には、以下の方法で研究を遂行した。

1)各病原体レファレンスセンター活動

レファレンスセンター活動の内容:レファレンスセンター世話人と衛生微生物協議会レファレンス委員の間で、センター活動の必要性について検討した。カンピロバクターレファレンスセンターの体制を再構築した。

病原体マニュアルのアップデート:病原体検出マニュアルの改訂年月をホームページ上に掲載周知した。

地方衛生研究所検査室の機能・病原体マニュアル編集:標準作業書が必要と思われる感染症について調査した。

大腸菌:血清型別・遺伝子型別を行った。

レジオネラ:SBT法による遺伝子型別を行った。

レンサ球菌:T型別を行った。

寄生虫:マラリアに関しては、厚生労働省検疫所業務管理室が実施する感染症検査技術研修会に参加した検疫所職員を対象に、検査診断法に関する技術研修と情報提供に努めた。ヒトのエキノコックス症を疑う症例が7件あり、ウエスタンブロットによる免疫学的検査および遺伝子検査を行った。旋毛虫症の2016年12月の集団発生事例について、加熱処理前後の発症率を比較した。

リケッチア:紅斑熱群リケッチアとつつが虫病を標的としたDuplex Real time PCRを地衛研で検討した。リケッチア症に関して地衛研の年報等から情報を収集した。

エンテロウイルス:市販RNAを用いてレファレンスセンターと外部精度管理を行った。検査の質改善のための問題分析手法を検討した。

麻疹・風疹:地衛研における麻疹・風疹ウイルス遺伝子検査の実施状況を調査した。

結核:内部精度管理用検体の配布及び外部精度評価への参加希望を募り、参加施設への検体送付および検査成績の集計・分

析を行った。

動物由来感染症：ブルセラ症の血清学的検査および遺伝子検査を行うための検体を参加希望地衛研に送付し、EQA を実施した。

HIV 関連感染症：公的検査機関における HIV 診断体制の現状、課題を把握するため地方衛生研究所、中核市保健所等の HIV 検査担当者に直接インタビューを行った。国内承認診断薬、世界的な検査手法の改変の流れについて、情報共有を行った。

アデノウイルス：全国の地方衛生研究所との共同研究により、分離株の検出・解析を行った。

薬剤耐性菌：薬剤耐性菌検査結果報告体制の整備のために NESID システムの確認を行い、CRE 検査結果の入力形式を検討した。地研より受けた薬剤耐性菌の試験検査結果の問い合わせ内容およびその結果等を整理し、それらをデータベース化するためのテンプレートを検討した。

2) 病原体の診断法・疫学解析法の確立および評価

麻疹・風疹：遺伝子検査に用いる参照 RNA を改良した。

アルボウイルス：黄熱ウイルスゲノム検出用 TaqManリアルタイム PCR 法およびダニ媒介性脳炎の実験室診断法を確立した。

リケッチア：発疹チフス群リケッチア用の Probe について検討を行った。

百日咳：パラ百日咳菌の VNTR 候補のスクリーニングを行い、MLVA 解析法を開発した。臨床分離株の MLVA 型別を行った。

寄生虫：18SrDNA の多型領域を含む部分のシーケンス解析からシカ感染サルコシステイス特異的プライマーを設計し、定性 PCR 系を構築した

C. 研究結果

レファレンスセンター活動の内容：カンピロバクター・レファレンスセンターの継続を決定し新体制を構築した。

病原体マニュアルのアップデート：病原体検出マニュアルのアップデートを継続し、更新年月を感染研ウェブサイトに掲載した。

地方衛生研究所検査室の機能・病原体マニュアル編集：標準作業書が必要であるが病原体検出マニュアルがない感染症を指摘した。

大腸菌：2017年に細菌第一部で受け付けたヒト由来の EHEC は全 3,362 株であった。コントロール株を配布し、問合せを受け付けた。O-/H-genotyping PCR 法を大腸菌サーベイランスに導入した。

レジオネラ：今年度 76 株が追加され 2017年3月末現在で、合計 528 株のレジオネラ属菌臨床分離株が収集できた。レジオネラ属菌外部精度サーベイを実施し、71 地衛研が参加した。地衛研および保健所におけるレジオネラ検査の実態を調査した。

レンサ球菌：2016年に全国の衛生研究所に収集された咽頭炎患者分離株数は、837 株であり、劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) の報告が 143 症例あった。すべての株に対して T 型別を行った。

寄生虫

1. マラリア：厚生労働省検疫所業務管理室が実施する感染症検査技術研修会では、全国 13 検疫所本所および 3 空港検疫所支所から、検疫所職員が合計 17 名参加した。東京国際空港保健衛生管理運営協議会にて 38 名との情報交換により、連携を強化した。マラリア種別の依頼検体は 2 例であり、3 件の診断に関する相談を受入れ、5 箇所の地方衛生研究所に診断のための陽性コントロ

ールを配布した。

2.エキノコックス症:ヒト疑診例は、北海道居住歴がある1例が陽性であった。

3.旋毛虫症:加熱等の処理による発症率への影響を検討したところ、有意に異なった。

4.住肉孢子虫:北海道産エゾシカおよび滋賀県産のシカより形態的に4つのサルコシストのタイプを検出した。タイプ特異的 PCR プライマーを用いた PCR 系を構築し、有症事例のシカ肉抽出 DNA を調べた。

アルボウイルス

1.黄熱病の遺伝子検査法の確立:黄熱ウイルスゲノム検出用 TaqMan 用プライマー・プローブセットを作製し、リアルタイム PCR 法を確立した。

2.ダニ媒介性脳炎の実験室診断法の確立:ダニ媒介性脳炎ウイルスの TaqMan リアルタイム RT-PCR 法を確立した。ダニ媒介性ウイルスに対する抗体検出系を確立した。

リケッチア:臨床検体を用いた Duplex Real time PCR は、既報の conventional nested PCR 報と同等以上の検出結果を示したが、一部のリケッチアの遺伝子を検出できない症例も認められた。全国情報の共有やブロック研修会に協力した。

エンテロウイルス:

1.レファレンスセンターを活用したエンテロウイルス EQA 実施:検出感度を比較したところ最低限の検出感度は担保されていたが、施設間で最大 100 倍の差があることが判明した。

2. 検査の質改善のための問題解決手法の検討:グループワーク開催のために事前ワークショップを開催し、教材開発を行った。グループワークによる問題分析と対策立案を目的とした研修パッケージを検討した。

麻疹・風疹

1. 地方衛生研究所の麻疹および風疹ウイ

ルス遺伝子検査実施状況:2017年に麻疹の検査を行った地衛研は 69 カ所、検査された症例数は 1516 症例であった。リアルタイム PCR 法を検査に使用した地衛研は 51 カ所であった。1206 症例の検査にはリアルタイム PCR 法が使用されていた。検査陽性は 213 症例であった。同様に風疹の検査を行った地衛研は 52 カ所、検査された症例数は 706 症例であった。リアルタイム PCR 法を検査に使用した地衛研は 41 カ所であった。539 症例にはリアルタイム PCR 法が使用されていた。検査陽性は 12 症例であった。

2. 麻疹および風疹ウイルス遺伝子検査に用いる参照 RNA の改良:麻疹ウイルス RT-PCR 用のプライマー、プローブの認識部位と重ならないように外来遺伝子を参照 RNA に挿入した。風疹ウイルス遺伝子型決定領域にプライマー認識部位と重ならないように外来遺伝子を挿入するように合成したプラスミド DNA から RNA を転写合成した。

百日咳:パラ百日咳菌の VNTR の安定性・多様度を調べた。4箇所 VNTR の組み合わせから臨床分離株 34 株の MLVA 解析を行った。

結核

1. IQC 用検体の提供と EQA の実施:全国の 79 施設を対象に、IQC 用検体の配布及び EQA 参加についての希望を調査した(2017年11月)。58施設より参加希望があり、57施設から分析結果が送付された。

2. 各施設における VNTR 分析に利用しているローカセット:各施設の分析対象ローカセットを調査し、JATA 15、HV、Supply らのローサイがそれぞれ 46、41、28 であり、2016年度と比べて増加傾向であった。

3. EQA 用検体を JATA 12 分析した場合の正答施設数:各施設で3株のEQA用検体を JATA 12 で分析した場合、全株 12 ローサイ

完全正答したのは 40 施設 (70.2%) であった。各分析法におけるローカセットの正答率、各ローカスの正答率を評価した。

4. PCR 産物のサイズ測定方法: 2016 年度と同様に、アガロースゲル電気泳動による分析を行っている施設が最も多かった (59.6%)。

動物由来感染症: 21 地衛研でブルセラ症の抗体検出および遺伝子検出の EQA を行った。抗体検出について、10 地衛研で判定方法に誤りが見られた。遺伝子検出については、いわゆる定性試験は問題なく実施されていたが、検出限界の検討では、各地衛研間での感度の差が大きく認められた

HIV 関連感染症: HIV 検査体制に関する個別の聴取調査から、遺伝子検査等の新たな診断アルゴリズムを導入する場合、各自治体の年間 HIV 陽性者数に応じて費用対効果の観点から有効となる手法、現実的に導入可能な検査法は異なることが明らかとなった。更に聞きとり調査から、実際に日本国内では HIV-2 の流行は確認されていないものの検査現場では HIV-1/HIV-2 の鑑別診断を要する検体が年間数例あることから、検査の進め方に関する情報を必要としている実態が明らかとなった。

アデノウイルス

1. 熊本県保健環境科学研究所と共同研究で発見した株は、全塩基配列とその配列解析により HAdV-85 であることが明らかになり、新しい EKC 起因病原体として、今後も流行する恐れが十分に考えられた。地研と感染研の連名で結果を論文発表した。

2. 鳥根県保健環境科学研究所と共同で 57 型が 2005 年には既に日本国内に侵入していたことを明らかにした。市販抗血清の中で 6 型に対する抗血清のみが HAdV-57 と反応することを明らかにし論文発表した。

3. 千葉県衛生研究所との共同研究で、ペンタベース、ヘキソン、ファイバー領域でそれぞれ HAdV-65、48 および 60 型と最も配列が近く P65H48F60 として論文報告していた株が HAdV-81 とされた。

4. 広島市衛生研究所との共同研究で、これまで日本で最初の HAdV-21 の検出であることを確認した。

薬剤耐性菌

1. 検査項目の入力形式:

誤入力を防ぐため、エクセルファイルを用いてプルダウン形式で検査結果を選択すると、上記入力形式が作成させるツールを作成し、入力に際しこのエクセルツールからコピーペストをしてもらうこととした。CRE については菌種名も重要な情報であるため、菌種名の登録についても統一した。これらの内容を整理した入力手順書(別添)を各ブロックのレファレンスセンターを通じて地研に配布し、平成 29 年に実施した検査について入力を依頼した。

2. 試験検査の精度管理手法の検討

平成 29 年度の問合せ件数は 40 件を超えた。問合せ内容としては、非典型的なディスク法の結果の解釈に関するものが多かった。ディスク法の画像は、カルバペネム耐性度のほか、コロニーの性状、阻止円の詳細(二重阻止円、阻止円内小コロニー、辺縁の形状)など多くの情報が得られ、試験結果の解釈の契機となるものが多かった。

D. 考察

大腸菌: 昨年度更新した「EHEC 検査マニュアル」の記載内容についてトラブルシューティング等を受け付けると共に、コントロール株(DNA)の配布等をさらに継続的に実施する必要がある。加えて、抗血清を用いた型別法と O-/H-genotyping PCR 法との整合性解

析をさらに詳細に実施する必要がある。

レジオネラ：分離菌の遺伝子型別の結果を地衛研から保健所、医療機関に還元することで、感染源の解明につながることを期待される。98%の地衛研で環境水のレジオネラ検査が行われており、地衛研の重要性が明らかとなった。自治体によりレジオネラ検査の実施状況に差があることが判明した。外部精度管理で検査結果が良好範囲とならない地衛研も一部存在し、研修等の実施が必要と考えられた。

レンサ球菌：T1 型の株は、2015 年から2016 年にかけて、咽頭炎患者分離株と劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株ともに増加しており、パラレルに推移している傾向にある。今後どの型が増加傾向にあるか傾向を注視する必要がある。

寄生虫：各検疫所におけるマラリアの検査方法に関しては、概ねコンセンサスが得られており、迅速診断キットを所有する検疫所が昨年より増加し改善は認められるが、所有しない検疫所も散見された。エキノコックス症については、種を問わず対応可能な体制の整備は重要である。エキノコックスの生物学的特性として糞便中の虫体由来物は間欠的に出現することから、遺伝子検査であっても偽陰性は避けがたいが、複数の検査法を組み合わせたことにより監視体制が一層強化されたと考えられる。熊肉の喫食による旋毛虫症に関しては、再加熱による旋毛虫の不活化があったと考えられた。しかしながら再加熱品には冷凍処理も行われているため単独の影響を評価は難しい。実験室内維持されている株を用いて検討を進める必要がある。住肉胞子虫に関しては、今後、種あるいは遺伝子型別のサルコシスティスの定量解析を行い、これらと食中毒発症との数量的関係を明らかにする必要がある。

アルボウイルス：近年、黄熱の流行がアフリカや南米でたびたび発生している。日本での流行は考えにくいですが、渡航者による輸入感染症例が発生する可能性はおおいにある。そのためにも、黄熱の実験室診断法を再確認・再評価しておく必要がある。我々が新規にデザインしたセットは、より広範囲の黄熱ウイルスに対し適用可能であると思われる。ただし、今後黄熱疑い患者が発生した場合には、捕り逃しを防ぐために複数のセットを使用した方が良いと思われる。2016 年に20 年以上ぶりに国内で患者が確認されたダニ媒介性脳炎であるが、北海道にダニ媒介性脳炎ウイルスが蔓延しているのは確かであり、今後患者が増加する可能性がある。今回我々は、遺伝子検出法、抗体検出法および中和試験法を確立し、検査体制を万全にすることができた。今後は、今回示してきた検査法を各地方衛生研究所や保健所、検疫所でも実践できるようにするため、病原体検出マニュアルの改訂および作成を進める必要がある。

リケッチア：より詳細な評価を行えた紅斑熱群リケッチアとつつが虫病リケッチアを標的とした Duplex Real time PCR は、既存の PCR と遜色ない検出感度を示した。衛研でのスクリーニングに強力なツールとなり、迅速な情報発信につながることを期待される。しかしながら、遺伝子検出系の改善・構築により多くの地衛研での検査実施の可能性が広がるものの、PCR の検体としてもっとも有効な刺し口が見つからないなど一部の症例ではなお血清診断に頼らざるを得ない症例も存在する。これらも含め、リケッチア関連疾患実験室診断の体系的な構築はなおも改善の余地があり、今後他の関連疾患も含めた検査体制作りと情報の整理、各機関の密な連携が必要と考えられる。

エンテロウイルス

1. レファレンスセンターを活用したエンテロウイルス EQA 実施:エンテロウイルス検査は各施設で用いる試薬等が異なるため、施設間で一律の比較は難しく、あらかじめウイルス力価と対応する検出感度の範囲を設定し、基準値内に収まるかどうかを確認すること、そして施設内では、自施設の検査系の妥当性を確認するためインハウスコントロールで同様に検出感度の幅を設定することが適当である。EQA 実施前に送付試料の質の確認検査ができた。この様に多施設間の技術的な課題を検討するため、ネットワークの維持は重要である。

2. 検査の質改善のための問題解決手法の検討:感染症法改正に伴い、これまで明示されていなかった検体検査が法定化されたことにより、検査の質を担保する必要がある。人材教育が重視されるが、多くの自治体では、ベテラン層が退官しており、施設内で on the job で取り組むべき指導層が大幅に減少している現状がある。問題解決能力開発を目的としたグループワーク研修を試みた。主にウイルス検査上の事例について、交差汚染、PCR 検査、シーケンスなどの課題を収集し、PDCA サイクルに合わせて過去の事例を整理した。次年度以降、さらに多くの事例収集をしていく方法を検討する。

麻疹・風疹:地衛研における検査実施状況を把握する目的で、アンケート調査を実施した。麻疹は検査された疑い 1515 症例のうち検査陽性だったのは 14%だったのに対し、風疹疑い症例の場合には 706 症例のうち、2%程度であった。これは風疹を疑ってというよりは、麻疹疑い症例として検査に提出されたものを麻疹検査とあわせて実施したため、陽性率が低かったものと考えられる。また、感染症発生動向調査による 2017 年の麻疹

患者報告数は 189 例であり、今回の調査によるとそのうち約 88%で遺伝子型解析が成功したことが示唆された。一方、風疹患者報告数は 93 例であるが、約 10%でしか遺伝子型の解析が完了していないことが示唆された。平成 30 年 1 月より風疹も地方衛生研究所における遺伝子検査が全例に求められるようになったことから、今後はこれらの検査状況に大きな変化が生じることが予想される。リアルタイム PCR 法の利用状況を調査した。2017 年では地衛研で実施された麻疹疑い 1515 症例の検査のうち 80%、風疹疑い 706 症例のうち 76%がリアルタイム PCR で行われており、リアルタイム PCR 法の普及が進んでいると思われた。

百日咳:本研究ではパラ百日咳菌の分子疫学として新規 MLVA 法の開発を行なった。ゲノム情報から選択した 4 箇所の VNTR は in vitro で安定であるとともに、臨床分離株において多様性が認められた。これらの VNTR を用いた MLVA 解析では臨床分離株 34 株は 18 種類の遺伝子型に分類され、分離年と分離地域で疫学的な関連性が認められた。パラ百日咳菌は百日咳菌と同様な咳症状を引き起こすが、これまでタイピング法が開発されていなかったため流行株に関する知見は得られていない。今回開発を行なった MLVA 法では臨床分離株に疫学的な関連性が認められたことから、本法はパラ百日咳菌の新規型別法として有用と判断された。ただし、解析株が 34 株と少なかったため、今後解析株数を増やす必要がある。パキスタンではパラ百日咳菌の分離症例が多いことから、現在同国の共同研究者に本菌の入手を依頼しているところである。

結核:2017 年度は各施設における IQC の実施を支援するとともに、2014~2016 年度に引き続いて 4 回目となる EQA を実施した。

各施設における分析精度を改善するために、2017年度はVNTRプロファイル既知の菌株DNAをIQC用検体として配布した。IQC用検体の配布が、分析精度の維持と向上に寄与していた可能性がある。本年度を含め4回の外部精度評価を実施したことにより、各地方衛生研究所においてVNTR分析系が導入されつつあることが確認された。結核分子疫学調査では、VNTR情報を継続的に蓄積し、必要に応じて自治体間で情報共有する必要がある。そのためにはVNTR分析の精度保証は必須であり、今後も分析精度の維持と向上を支援する活動が必要と考えられた。

動物由来感染症：ブルセラ症(4類感染症)のEQAを実施した。現状、抗体検査については、手技については、1地衛研を除き問題は無いと考えられたが、抗体価の判定方法に誤りが認められた地衛研が半数近く認められ、フォローが必要である。遺伝子検出については、特に定性試験に関しては、問題なく実施されたと思われる。ただ、遺伝子検出に使用するサーマルサイクラー機種や電気泳動用アガロースが地衛研間でまちまちで、場合によっては、感度や特異性に影響を及ぼすことが推測された。行政検査対象項目に関しては、結果の共有を行うためにも、可能な限り使用機器やアガロースについて、地衛研間で統一を図ることが望ましいと考えられた。

HIV関連感染症：日本国内のHIV感染拡大防止にむけ早期診断に関する継続的な情報提供、技術・体制整備への支援が重要であることが示唆された。また実態に即した病原体検査マニュアルの改定に向けて、遺伝子診断においては複数の手法を提示し導入のハードルを下げるということが重要であることが示唆された。以上の点を踏まえ、より実態

に即した病原体検出マニュアルの作成にむけては遺伝子検査、HIV-2の鑑別診断の2項目を重点的に改変することが重要であることが示唆された。

アデノウイルス：日本において、新しい型としてHAdV-81およびHAdV-85を新しい型として論文報告した。日本においては、HAdV-54がEKCの大規模流行を2015～2016年に引き起こし2018年3月現在も、EKCが過去5年と比較して2SDを超えて報告されている。地方衛生研究所と共同でネットワークを介した研究は有益であり、流行性角結膜炎の起因病原体としての新たな型としてHAdV-85を検出できた。HAdV-85は、熊本県で11名から検出され、その他の都道府県からも検出され始めており、今後の流行が懸念される。鳥根県のEV-D57は、呼吸器感染症を引き起こしていると考えられており、HAdV-6に対する抗血清がHAdV-57と交叉反応性があることが示された。千葉県との共同研究で既にP65H48F60として論文報告していた株がHAdV-85とされた。広島市との共同研究で検出したHAdV-21は国内初の検出であり、21型は重症呼吸器感染症を引き起こすことが知られているので、今後の検出動向に注意が必要である。これらを含め、IASR 7月号で「アデノウイルス感染症 2008～2017年6月」として特集した。

薬剤耐性菌：平成28年3月の地研における薬剤耐性菌の試験検査の実施に関する通知により、今後は試験検査結果の集計と還元、および試験の精度管理がラボネットワークとして取り組む重要な課題になると思われる。NESID病原体サーベイランスシステムにおいて薬剤耐性菌の試験検査結果を報告するためのシステムが整備されていない。現時点では、必要最小限の情報のみ報告できる形式としたが、今後はカルバペネマーゼ遺

伝子以外の -ラクタマーゼ遺伝子の検出結果、カルバペネマーゼ産生菌の試験法の感度特異度、実施の推奨度についても検討を続ける必要がある。精度管理については、画像情報をデータベース化し、地研担当者と共有することが長期的にラボネットワークの試験検査精度の向上に重要と考えられた。試験検査の精度を担保するためには、可能な限り統一した試験法が多くの施設で実施されることが望ましい。薬剤耐性菌、特にカルバペネマーゼ産生菌の検出方法は様々な試薬メーカーが独自の検査キット等を販売しており、中には十分な感度特異度が得られないものもある。可能なかぎり病原体検出マニュアルに準じた試験を実施してもらえるよう依頼し、また最新かつ最適な検査法を提案できるように常にマニュアルの改訂を進める必要があると思われる。

E. 結論

大腸菌・レジオネラ：病原細菌の病原体サーベイランスのための機能的なラボネットワークの強化には、各施設において実施可能な手法の共有と、技術的継承が必要である。本研究の具体的実施項目を通じて各担当者間でのコミュニケーションが維持され、問題点、ニーズが明らかになることが期待できる。

レンサ球菌：咽頭炎由来株の T 型は、T1、T12 型が多かった。一方、劇症型溶連菌感染症由来株の T 型は T1 型が最も多かった。咽頭炎由来株の T1 型と劇症型溶連菌感染症由来株の T1、TB3264 型は、近年パラレルに推移している傾向にあった。

寄生虫：マラリアの検査診断法に関する技術研修は、厚生労働省検疫所業務管理室が実施する感染症検査技術研修会などを利用して、定期的実施することで、検疫所

の職員に対し、検査診断法に関する技術研修と情報提供を実施する必要がある。エキノコックス症に関しては、地研および医療機関等から発生情報を積極的に収集する必要がある。このために、終宿主動物・イヌと歩哨動物・ブタの簡易な検査方法を開発・利用する必要がある。食品寄生虫(寄生虫食中毒)に関する地研とのラボネットワークの強化も、感染症・食中毒の枠を超えて、継続的に取り組むべき課題である。これには情報交換と相互研修がまず重要となる。

アルボウイルス：黄熱の遺伝子検査法の改良およびダニ媒介性脳炎の実験室診断法を確立した。

リケッチア：紅斑熱群リケッチアとつつが虫病リケッチアのマルチプレックス・リアルタイム PCR は、従来法と比較しても十分な結果がえられ、試薬の準備等の簡便さからも、国内のリケッチア症実験室診断の迅速なスクリーニング系として期待できる。一方、国内での多様性ととも、地域特性の強いリケッチア症の対応においては、スキル維持が困難となっている衛研と情報共有のためにもレファレンスセンターの維持が必要である。今後、リケッチア性疾患とその他の関連疾患の実験室診断のより効果的な体系化のために、既存のリケッチア関連疾患実験室診断の体系化、検査機関情報の更新、課題の洗い出しを継続検討していく。

エンテロウイルス：1) エンテロウイルスレファレンスセンターを活用した手足口病検査 EQAを実施した。エンテロウイルスレファレンスセンターと連携することで送付試料の条件検討を行うこと、EQA実施前に送付試料の質の確認検査ができた。この様に技術的な課題を検討するため、ネットワークの維持は重要である。

2) 感染症検査における結果は総合的な解

釈が必要であり、多角的に問題を分析することが求められる。ブレインストーミングで行うグループワーク研修を実施し、一定の効果が認められた。

3) グループワーク研修実施には、ファシリテーターの確保、ブレインストーミング用教材が必要であると考えられる。過去の問題解決事例を収集し、事例集を作成した。

麻疹・風疹: アンケート調査で、地方衛生研究所74か所における2017年の麻疹および風疹の検査実態について把握を行なった。また、麻疹ならびに風疹ウイルスの遺伝子検査法の参照RNAの改良を行なった。

百日咳: 近年増加傾向にあるパラ百日咳菌について新規の遺伝子型別法を開発した。本法により臨床分離株 34 株は 18 種類の遺伝子型に分類されたことから、パラ百日咳菌の遺伝子型別に適用可能と考えられた。

結核: 2017 年度は、57 施設を対象に VNTR 分析に関する EQA を実施した。3 株の EQA 用検体を JATA 12 で分析した場合、2016 年と比べて全株 12 ローサイ完全正答した施設数と割合は 48 施設 87.3% [2016] から 40 施設 70.2% [2017] と大幅に減少した。VNTR 情報の蓄積と他施設との情報共有を推進するためには QA が重要であり、分析精度の維持と向上を支援する継続的な活動が必要である。

動物由来感染症: 抗体検出については、うまく結果が出なかったところや結果の判定方法が誤っている地衛研も認められた。また、遺伝子検出に関しては、定性試験は良好であったが、検出感度は各地衛研により差が大きく見られた。ただ、全体的にみて参加した 21 地衛研において、ほぼ問題なくブルセラ症検査が実施できると考えられた。

HIV 関連感染症: HIV 診断技術の維持・向上に向けた地方衛生研究所等とのネット

ワーク体制を構築するとともに、現状の課題、改善案について情報共有、討議を行った。

アデノウイルス: 新型アデノウイルス 3 種類の日本国内における検出を明らかにした。さらに、これまで検出されていなかった 21 型も検出され、地方衛生研究所と国立感染症研究所を含むラボネットワークによるアデノウイルス検出・同定は非常に有効に機能した。これらは、世界に向けて地方衛生研究所と国立感染症の共同研究成果として発信されている。

薬剤耐性菌: 地方衛生研究所における薬剤耐性菌の試験検査体制整備の第一段階は終了し、ほとんどの地研での試験の実施が可能となった。今後は実施された試験結果の集計と解析、結果の公表方法の検討および、試験精度の担保が主な課題になると考えられる。

F. 健康危険情報

リケッチア: レファレンスセンターを中心に、リケッチア症に関する情報発信を試みるも、死亡例が発生している。迅速な治療につながる情報発信の難しさが示される。

結核: 結核菌株の取扱については、感染症法の基準に適合した実験室内で実施した。

アデノウイルス: アデノウイルスが主要な起因病原体である咽頭結膜熱の過去10年間で最も患者数が多い状況が2017年に発生し HAdV-2およびHAdV-3によるものであることをメディアやIASRを通じて国民に向け報告した。

G. 研究発表

各分担研究報告書を参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

各分担研究報告書を参照。