

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)
「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」班
分担研究報告書

エンテロウイルスのレファレンスに関する研究

研究分担者 研究分担者 吉田弘 国立感染症研究所 ウイルス第二部

研究協力者 松岡由美子(熊本市環境総合センター)
金成篤子(福島県衛生研究所)
濱崎光宏(福岡県保健環境研究所)
エンテロウイルスレファレンスセンター:
福島県衛生研究所、神奈川県衛生研究所、愛知県衛生研究所、
大阪健康安全基盤研究所、愛媛県立衛生環境研究所、
福岡県保健環境研究所

研究要旨 地方衛生研究所における手足口病検査に関わる外部精度評価(EQA)の実施可能性について検討するためにエンテロウイルスレファレンスセンターと連携し12か所を対象に実施した。

その結果、EQA実施前に送付試料の質の確認検査ができ、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と認められた。

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。かつては経験豊かな職員により地方衛生研究所内のon the jobで行われていたが、すでに多くはリタイアしており人材確保が困難な状況である。このため、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。同時に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。このため過去の検査上の問題解決事例を収集し、事例集を作成した。

A. 研究目的

感染症発生動向調査事業のなかで 5 類小児科定点把握疾患である手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎は臨床診断による届け出を基本とし、病原体の検索は各自治体、地方衛生研究所の積極的疫学調査、あるいは調査研究により実施してきた。このため検査の実施、検査方法の選択は各地方自治体、地方衛生研究所に委ねられていた経緯がある。

平成 26 年に成立した改正感染症法は平成 28 年 4 月に完全施行され、地方衛生研究所等における病原体検査の信頼性確保が図られることとなった。

先行研究(平成 25-27 年度「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」班)によるアンケート調査ではエンテロウイルス検査体制が全国一律でないこと、検査はエンテロウイルス特異的抗血清を用いた中和法と各種ウイルスゲノム遺伝子検査による同定法に大別されることを報告している。いずれの手技も定量的な規格検査とは異なる質の管理手法が必要となる。今般の感染症法改正に伴い感染症発生動向調査実施要領では、5類小児科定点把握疾患における採取すべき検体数の目安が示された。一定の検体提出が行われることにより手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎患者を対象とした病原体サーベイランスでは疾患毎に当該自治体内の小児科定点で検出される病原体の割合が明らかになることが期待されて

いる。

全国調査において小児科定点における患者報告数とエンテロウイルスの検出数を関連づけるためには、検体提出数のみならず、検出率を考慮することとなる。検出率は検体の質(量、保管条件等)、種類(糞便、咽頭ぬぐい、髄液等)にも影響されるが、検査方法の感度も重要な要因である。これまでエンテロウイルスの施設間の検査方法の感度に関して把握は行われておらず、標準試料を用いた評価法を確立する必要がある。初年度は外部精度管理班(平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金・健康安全・危機管理対策総合研究事業「地方衛生研究所における病原微生物検査に対する外部精度管理の導入と継続的实施に必要な事業体制の構築に関する研究」と連携のもと、ウイルス核酸増幅法の検出感度について施設間比較を行うためウイルス RNA 試料の輸送、保管時の安定化条件を検討した。2 年目はレファレンスセンターを活用し、統一 RNA 試料を用いて施設間における検出感度の比較を行うこととした。本研究ではレファレンスセンターを活用したエンテロウイルス EQA 実施について検討している。

また検査の質を担保するためには方法の標準化が必要である。法改正に伴い「検査施設における病原体等検査の業務管理要領」にて検査に関わる標準作業書の策定が求められることとなったが、他に人材開発やマネジメントなどや包括的な取り組みが必要である。施設内で PDCA サイクルにより検査の質の改善を図るには、検査実施上の問題分析と対策立案がポイントとなる。このため分析手法には、産業界で広く導入実績のある特性要因分析図をブレインストーミング方式で作成、各要因に対する対策を検討するグループワーク研修のパッケージ化を試みた(地域保健総合推進事業と連携、平成 29 年度地域保健総合推進事業

「地方衛生研究所の連携事業による健康危機管理に求められる感染症・食中毒事例の検査精度の向上及び疫学情報解析機能の強化」)。そして本研究では研修に必要と認められる教材を検討することとした。

B. 研究方法

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

本分担研究はネットワークの活用について研究を目的とし、技術的な内容とは区別している。外部精度管理班と連携のもとエンテロウイルスレファレンスセンターとともに初年度条件検討した市販 RNA を、12 地方衛生研究所に配布し、CODEHOP-snPCR の検出感度と反応条件(逆転写、1stPCR,2ndPCR)の違いについてアンケートを行った(データの詳細は「地方衛生研究所における病原微生物検査に対する外部精度管理の導入と継続的实施に必要な事業体制の構築に関する研究」分担報告書)。

2. 検査の質改善のための問題分析手法の検討

1) 検査実施上の事例集の作成

標準作業書作成時の参考資料、また問題分析と対策立案を目的とした特性要因分析に関するグループワーク研修用の教材として、事例集の作成を企画した。このため事例集の内容、及びグループワーク研修運営時の課題整理のためのワークショップは 2017 年 6 月 27 - 28 日に開催し、教材、問題分析法の検討、ブレインストーミングの実施上の課題の整理を行った。特性要因分析にグループワーク研修開催のために上記の事前ワークショップを行った(資料 1)。

2) 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

問題分析と対策立案能力の開発を目的とした研修パッケージを検討した。まず問題分析に用いた手法はQCツールの中の特性要因分析である。主な要因を4M (material,method,man,machine) プラス 1 E(environment)に分類。次に各要因の解決法、検証法についてブレインストーミング形式で検討。検討結果を「病原体等検査の業務管理要領」および施行規則第7条の3第8項で求められる各種技術文書との関係とリンクさせることを目的とした。

事前WSを踏まえ地域保健総合推進事業九州ブロックレファレンスセンター連絡会議にて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を実施した(2017年10月24日)。

グループワークはファシリテーター(松岡、濱崎、吉田)と、各グループ(5名)で実施。検討結果についてはグループ発表とし、最初に発表者と書記を設定。ファシリテーターの進行のもと、あらかじめ準備した事例について分析を行った。参加者の意見はポストイットノートで書き出し、特性(問題点)を各要因に分類、要因の原因を分析。次に、改善すべき手段、検証方法について、参加者間で検討を行い、グループ発表を行った。

また事後アンケートにより評価を行った(詳細は、平成29年度地域保健総合推進事業「地方衛生研究所の連携事業による健康危機管理に求められる感染症・食中毒事例の検査精度の向上及び疫学情報解析機能の強化」報告書を参照)。

このように本分担研究では、問題分析、対策立案の研修法とその教材開発を目的としている。

C. 研究結果

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

レファレンスセンターと連携することで輸送条件、反応条件の検討、追加データの収集などEQA実施上の詳細について検討を行うことができた。なおEQA試行調査では12施設は逆転写、1stPCR,2ndPCR各反応で異なる酵素を組み合わせることで反応を行っていることが判明した。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

1) グループワーク開催のための事前ワークショップと教材開発

「検査施設における病原体等検査の業務管理要領」では各施設の検査体制に応じて標準作業書作成することを想定している。基本はマニュアルなど成書を参考に作成することとなるが、検査実施上、重点的に管理すべき項目などは検査体制にあわせる必要がある。しかし、経験の浅い検査担当者にとり、作業書作成は困難であることが想定される。また、上記の問題分析と対策立案能力開発を目的としたグループワークを実施する場合、課題の設定が必要である。このため経験則を踏まえた事例集を作成することとした。

4名の参加者による事前ワークショップ(2017年6月27-28日)により事例集は、PDCAサイクルに沿って計画、実施、検証、行動のストーリー構成で作成することとした(資料1)。一部の教材は州ブロックレファレンスセンター連絡会議で活用した(資料2 事例集の目次のみ報告書に記載。詳細な資料は分担研究者から配布可能です)。

また事前ワークショップを通じて、グループワークで準備すべきもの(付箋、ホワイトボード、

筆記具)、ファシリテーターの役割、時間配分などを確認できた。

2) 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

特性要因分析である。主要要因を 4M (material, method, man, machine) プラス 1 E (environment) が製造業では用いられるが、感染症検査では「検体」も特性 (問題) に与える重要な要因であると考えられる。このため 4M + 1E 法は状況にあわせ適宜要因を変更することが適切と考えられた。

しかし継続的に行うためにはファシリテーターの ToT 研修 (Training of Trainers) と教材の開発の必要性が認められた。

D. 考察

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。エンテロウイルスレファレンスセンターと連携により条件検討を行った。また 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

地方衛生研究所における感染症検査に関する人材開発の問題は既に地方衛生研究所全国協議会の報告 (第 3 回 厚生科学審議会感染症部会 参考資料 1) などで指摘されてい

るが、実技研修に関する取り組みに限られている。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。このため人材教育は重視されるが、多くの自治体、地方衛生研究所では、いわゆる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。感染症検査は、流行状況などの疫学背景、臨床像、など検体採取前の背景を踏まえて総合的に検査結果を解釈する必要があり、ルーチン検査でも常に思考訓練が望まれる。このため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。事後アンケートの結果、参加した検査担当者はブレインストーミング形式により、問題解決のために多様な方法があることを認識する機会として有用であることが認められた。また施設内検査における標準化の意義、検査フローの中で重点項目の管理についても一定の理解を得ることができたと考える (平成 29 年度地域保健総合推進事業「地方衛生研究所の連携事業による健康危機管理に求められる感染症・食中毒事例の検査精度の向上及び疫学情報解析機能の強化」報告書) 。

今般、グループワーク研修の教材、標準作業書作成時の参照資料として活用すべく事例集は試行的なものを作成した。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。

グループワーク開催にあたり事前 WS で特性要因分析を検討したが、こうした問題分析、解決法に関する研修を行うならばファシリテーターの育成が必要である。

E. 結論

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、また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。かつては経験豊かな職員により地方衛生研究所内のon the jobで行われていたが、すでに多くはリタイアしており人材確保が困難な状況である。このため、ブレ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、ブレンストーミング用教材が必要であると考えられる。このため過去の検査上の問題解決事例を収集し、事例集を作成した(資料 2 事例集の目次のみ報告書に記載。詳細な資料は分担研究者から配布可能です)。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. 吉田弘. 環境水サーベイランスの意義並びに実態から見える予防医学に関わる知見. 東京小児科医会報 36(1):26-30, 2017

2. 吉田弘, 高橋雅輝, 濱崎光宏, 山下育孝, 四宮博人, 山下照夫, 皆川洋子, 岸本剛, 調恒明. エンテロウイルス検査の信頼性確保について 病原体検出情報. 38(10):199-200, 2017.

学会発表

1. 吉田弘「改正感染症法における検査標準作業書と精度管理のあり方について」平成 29 年度 地域保健総合推進事業 地全協関東

甲信静支部レファレンスセンター連絡会議. 10月11日, 2017年, 千葉市

2. 吉田弘「改正感染症法における標準作業書と検査の信頼性確保について」平成 29 年度 地域保健総合推進事業 地全協九州支部レファレンスセンター連絡会議. 10月24日, 2017年, 熊本市

3. 吉田弘. 改正感染症法における検査標準作業書の精度管理の在り方について. 平成 29 年度 地域保健総合推進事業 地全協中国四国支部レファレンスセンター連絡会議. 11月8日, 2017年, 岡山市

4. 吉田弘. 改正感染症法における病原体検査の信頼性確保について. 平成 29 年度 地域保健総合推進事業 地全協東海北陸支部レファレンスセンター連絡会議. 11月10日, 2017年, 名古屋市

5. 帖佐徹, 吉田弘, 滝澤剛則. 環境水サーベイランス手法の中国への導入について. 第 76 回日本公衆衛生学会. 10月31-11月2日, 2017年, 鹿児島市

6. 吉田弘, 筒井理華, 堀田千恵美, 小澤広規, 滝澤剛則, 中田恵子, 世良暢之, 濱崎光宏. 環境水サーベイランスによるポリオウイルス検出時の課題. 第 76 回日本公衆衛生学会. 10月31-11月2日, 2017年, 鹿児島市

7. 濱崎光宏, 世良暢之, 吉田弘. 環境水中の腸管系ウイルス量と感染症発生动向調査事業の患者数との関連について. 第 76 回日本公衆衛生学会. 10月31-11月2日, 2017年, 鹿児島市

8. 帖佐徹, 吉田弘, 板持雅恵, 滝澤剛則, Zhang Yong, Xiaohui Hou, Zheng Huanying, Wang Haiyang, Tao Zexin. Collaboration study of environmental surveillance for polio since 2005 between Japan and China グローバルヘルス合同大会. 11月24-26日, 2017年, 東京

9. 松岡由美子, 岩永貴代, 杉谷和加奈, 矢坂多佳子, 阿蘇品早苗, 西澤香織, 吉田弘.

熊本市環境総合センターにおける病原体検査の質管理の取り組み.第31回公衆衛生情報研究協議会 1月 25-26 日.2018 年、和光市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

関連する研究及び事業報告書

1)平成 29 年度地域保健総合推進事業「地方

衛生研究所の連携事業による健康危機管理に求められる感染症・食中毒事例の検査精度の向上及び疫学情報解析機能の強化」, 関東甲信静、九州、中国四国、東海北陸ブロック地域レファレンスセンター連絡会議報告書

2)平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)「地方衛生研究所における病原微生物検査に対する外部精度管理の導入と継続的实施に必要な事業体制の構築に関する研究」分担研究報告書「感染症発生動向調査におけるエンテロウイルス病原体検査に関わる外部精度調査(EQA)導入の研究」