

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

リケッチア・レファレンスセンターの2018年度活動

研究分担者 安藤秀二 国立感染症研究所ウイルス第一部 室長

研究協力者 鈴木理恵 福島県衛生研究所
福田 現 青森県環境保健センター
平良雅克 千葉県衛生研究所
新開敬行 東京都健康安全研究センター
赤地重宏 三重県保健環境研究所
名古屋真由美, 佐賀由美子 富山県衛生研究所
寺嶋文男 和歌山県環境衛生研究センター
近平雅嗣 兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター
木田浩司, 岸本寿男 岡山県環境保健センター
島津幸枝 広島県立総合技術研究所保健環境センター
戸梶彰彦 高知県衛生研究所
御供田睦代, 山本真美 鹿児島県環境保健センター
佐藤寛子 秋田県健康環境センター
大橋典男, 川森文彦 静岡県立大学

研究要旨 リケッチア・レファレンスセンターの活動として評価検討を行ってきたDuplex Real time PCR系について公開し、既存の検査系とともにリケッチア関連実験室診断の体系化を実施した。情報発信、情報共有とともに、遺伝子診断のスクリーニング系に関しては非特異的な偽陽性などの課題について情報が収集され、次の課題として検討を開始した。

A．研究目的

つつが虫病，日本紅斑熱などリケッチア症は，国内感染患者が多数報告され，死亡例，重症化例もいまだ発生する。つつが虫病は発生時期や地域が血清型によって異なり，診断用抗原の選択など地域状況に即した対応が必要となる。またリケッチア症は，BSL3を要する取扱い，特定病原体指定などから，検査担当者の異動に伴う変更を行い難い。地方衛生研究所を中心とした地域，全国ラボネットワーク構築方法の検討することは，臨床に即したりケッチア症の迅速対応と情報発信が可能で，患者 QOL に資することになる。

本研究では，リケッチア・レファレンスセンターの活動を通じ，リケッチア症の診断と病原体サーベイランスに必要となる実験室診断系の質的標準化，疫学情報の発信，相互信頼と連携，機能強化を目的とする。

B．研究方法

1. リケッチア症実験室診断の体系化

前年度までに開発，評価を行ってきた紅斑熱群リケッチア症とつつが虫の Duplex Real time PCR をスクリーニング系とし，既報の遺伝子検出法，血清診断法等を組み合わせた体系的なリケッチア症の実験室診断法の構築を行った。さらに，次項のレファレンスセンター担当者との情報交換の中で，診断系の問題，課題の抽出を試みた。

2. レファレンスセンター担当者のスキルアップと情報交換

センター会議，ブロック会議等を通じ，各所の問題点ならびに情報交換などにより，担当者の相互連携とお互いの顔が見えるつながりの構築・維持を図った。

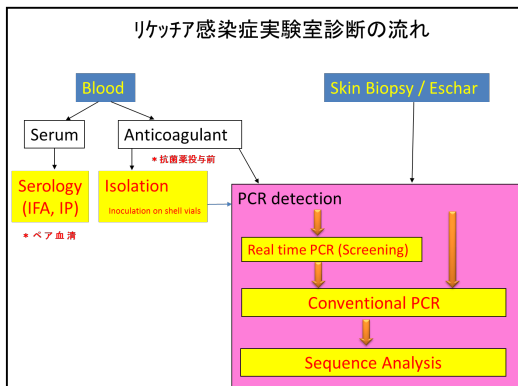
(倫理面からの配慮について)

本年度においては、倫理面への配慮は不要である。

C. 研究結果

1. リケッチア症実験室診断の体系化

図に示すように、遺伝子検出系におけるスクリーニング系ならび確定方法、既存の血清診断法のフローを示し、各所の地方衛生研究所において実施が始められた。あわせて、一部の地方衛生研究所で実施された評価段階よりより多数の臨床検体に適用することにより課題の洗い出しを進め、各検出系の非特異等と考えられるケースや、表在菌との反応などいくつかの課題もスクリーニング系において報告された。



2. レファレンスセンター担当者のスキルアップと情報交換

レファレンスセンター会議、研究会、研修会を通じ、全国とそれぞれの地域の発生状況情報の共有、他のダニ媒介性感染症との類症鑑別の問題点等の情報交換を行った。また、臨床現場と直結する地方衛生研究所のリケッチア検査対応の情報更新の準備を行った。

D. 考察

リケッチア症の実験室診断系の体系を再

構築し、日本紅斑熱を含む紅斑熱群リケッチア症とつつか虫病の Duplex Real time PCR をスクリーニング系とし、既報の遺伝子検出法、血清診断法等が各所で実施された。実施とともにレファレンスセンター担当者との情報交換の中で、診断系の問題、課題の抽出を試みた。非特異と考えられるケースや、表在菌との反応などいくつかの課題もスクリーニング系において報告されたが、急性期検体を検査材料としたリケッチア症の遺伝子検出系では、検体中のリケッチア遺伝子が極めて少ないこと、抗菌薬投与前でも血液中では極めて短期間しか検出しえないことが従来より分かっており、またスクリーニング系で使用した 16S rRNA を標的とした検出系の場合、一般に非特異が出やすいともされていることから、報告された問題課題を共有し、あくまでもスクリーニング系という意味で、簡便性のメリットが勝ると考える。近年、国内のリケッチア症は、*Rickettsia japonica* による日本紅斑熱や *Orientia tsutsugamushi* によるつつか虫病のみならず、その多様性が *R. heilongjiangensis*, *R. tamurae*, *R. helvetica* など多岐にわたることが明らかになってきている。また輸入感染症として国内にないリケッチア症も増えている。それらを取りこぼしなく診断し、適切な治療につながるような情報を現場に提供するうえでもメリットがあると考えている。実際、海外でも症例が少なく、症例として明確に確立しておらずまだ十分な検討が難しい紅斑熱群リケッチア症の可能性を示す症例もスクリーニング系から浮かび上がってきており、現在詳細な検討が進められている。

E. 結論

ブロックの地方衛生研究所によるリケッ

チア・レファレンスセンターの目的は、標準株、分離株の維持（リスク分散）、診断用抗原並びに PCR 陽性コントロールの分担作製と供給、実験室診断技術の相互評価（技術の維持）、新規診断法等の相互評価（標準化）、疫学情報、診断情報の収集・分析と共有、緊急時のバックアップ体制、検査マニュアルの作成、改訂、検査技術の研修、地域ごとの課題対応（調査、特定ツールの検討）、その他（個々の担当者のスキルアップ）等が挙げられる。その維持の仕方についてもさらに検討していく必要がある。

また近年、国内でも SFTS をはじめ複数のダニ媒介感染症が報告され、輸入症例でもデング熱をはじめとする様々な節足動物媒介感染症が報告される。リケッチア症はこれらの疾患との鑑別も重要であり、特定の疾患にとらわれず適切な診断が遅滞なく行われるようより網羅的な診断体制が現場で構築できるよう情報発信においても一層の検討が求められている。

F．健康危険情報

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ている。

G．研究発表 論文発表

1. Fumihiko Kawamori, Yukie Shimazu, Hiroko Sato, Naota Monma, Asaka Ikegaya, Seigo Yamamoto, Hiromi Fujita, Hiroshi Morita, Yukiko Tamaki, Hongru Su, Masahiko Shimada, Naoya Takamoto, Yuko Shimamura, Shuichi Masuda, Shuji

Ando, and Norio Ohashi : Evaluation of Diagnostic Assay for Rickettsioses Using Duplex Real-Time PCR in Multiple Laboratories in Japan. Jpn J Infect Dis. 2018 Jul 24; 71(4): 267-273.

2. 安藤秀二：つつが虫病とは．新薬と臨床，67(10):70-74(1246-1250)，2018年
3. 安藤秀二：マダニ媒介性の日本紅斑熱と紅斑熱群リケッチア症．人と動物の共通感染症研究会ニューズレター，17: 9-12，2018年
4. 佐藤寛子，村井博宜，石田晋之介，藤田博己，安藤匡子，安藤秀二：秋田県のマダニ刺咬3症例における紅斑熱群リケッチア感染の検索．衛生動物学雑誌．69(2)：49-54，2018年
5. 佐藤（大久保）梢，高野愛，高娃，安藤秀二，川端寛樹：ダニ媒介性感染症-国内に常在する感染症を主に-．衛生動物学会誌（in press）

学会発表

1. 佐藤優貴子，Putu Eka Sudaryatma，桐野有美，山本正悟，安藤秀二，後藤義孝，岡林環樹：宮崎県で採集されたマダニと野生動物からの重症熱性血小板減少症候群ウイルスの分離，第67回九州地区獣医師大会並びに平成30年度獣医学術九州地区学会，2018年10月14日，福岡市
2. 桐野有美，野町太郎，山本正悟，安藤秀二，岡林環樹：宮崎県の野生動物における重症熱性血小板減少症候群（SFTS）ウイルス感染状況調査，第1回SFTS研究会，2018年9月8-9日，東京都

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

- 1 . 特許取得
該当なし
- 2 . 実用新案登録
該当なし
- 3 . その他
該当なし