

厚生労働行政推進調査事業補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
令和元年度分担研究報告書

分担研究「国立感染症研究所と地方衛生研究所のネットワーク強化」
研究分担者：調 恒明 山口県環境保健センター 所長

研究要旨

感染症・食中毒への早期対応には、病原体の遺伝子検査が重要である。今後特に広域事例については Next Generation Sequencer による分子疫学解析が重要であり、国立感染症研究所と地方衛生研究所が形成する全国の検査ネットワークを強化する必要がある。平成 28 年の感染症法改正により地方衛生研究所において精度管理、機器の保守管理、研修が義務付けられており、国立感染症研究所が実施する外部精度管理、研修の強化が地方衛生研究所にとって重要となっている。これらを踏まえ、国立感染症研究所と地方衛生研究所の検査ネットワークにおいて今後取り組むべき強化策について検討した。

A. 研究目的

近年、環境破壊や気候変動により新興・再興感染症が増加しており、旅客・物流の高速化によってこれらの感染症がわが国に侵入するリスクが高まっていることから感染症対策を強化する必要性が生じている。感染症法に基づく検査のうち、一類感染症以外の検査は原則として地方衛生研究所（地研）において実施されている。一方、国立感染症研究所（感染研）では、わが国の感染症情報の集約と病原体に関する研究、一類感染症の検査、地研で実施する二類感染症の確定検査、また地研に対して技術的支援・研修などを行っている。感染症対策には、正確で迅速な感染症の検査と病原体の遺伝学的解析、患者情報の収集が不可欠であり、多数・多種類の検査を実施している各都道府県の地研の検査体制の強化が求められる。

本分担研究では、地研において実施される感染症検査の課題を抽出し、感染研との連携により構築すべき体制について検討することにより、感染研及び地研等が担当する感染症のリスクアセスメント機能が強化されることを目的とした。

B. 研究方法

1. 全体会議：平成 30 年 10 月 31 日に、感染研において第 1 回班会議が開催され、倉根研究代表者により研究の方向性が示され、研究分担者による意見交換が行われた。平成 31 年 3 月 13 日に第 2 回会議が開催され、各研究分担者から検討結果が報告された。令和元年 9 月 11 日に 3 回目の全体会議が開催され各研究分担者から提言案が示された。

2. 小班会議：平成 31 年 3 月 18 日に第 1 回小班会議を開催し本研究課題について、感染研、地研の研究者に意見聴取を行った。感染研の研究者は、黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター長）、宮崎義継（真菌部長/レファレンスセンター長）、鈴木里和（薬剤耐性研究センター室長）、松井真理（同主任研究官）で

ある。また、地研の研究者は、四宮博人（愛媛県立衛生環境研究所長）、皆川洋子（愛知県衛生研究所長）、滝澤剛則（富山県衛生研究所長）、小淵正次（同ウイルス部長）、磯部順子（同細菌部長）、三崎貴子（川崎市健康安全研究所企画調整担当部長）である。また、過去に実施した厚生労働科学研究、地研のアンケート調査などを元に、地研の機能強化、ネットワーク、外部精度管理、感染研との連携などについて検討した。令和元年 10 月 22 日に地方衛生研究所全国協議会理事を中心として、吉村和久（東京都健康安全研究センター）、四宮博人（愛媛県立衛生環境研究所）、高崎智彦（神奈川県衛生研究所）、本田麻人、岸本剛（埼玉県衛生研究所）、奥野良信（大阪健康安全基盤研究所）、飯島義雄（神戸市保健環境研究所）、国立感染症研究所からは脇田隆宇所長の参加を得て 1 類感染症の検査等について議論を行った。

（倫理面への配慮）

ヒトを研究対象としないため該当無し。

C. 研究結果

1. 感染研の体制について

感染研は危機管理のために感染症のすべての領域の研究者を準備すべきであり、大学の基礎研究が弱体化しつつある現状では、感染研の研究者が維持されなければ、我が国から特定の分野の専門家が消滅する事態を招きかねない。新興感染症の増加により、SFTS など予期せぬ感染症が突然重要となる時代となっている。感染症の不測の事態に備えるため、感染研の研究体制を維持し、必要に応じて拡充させる必要がある。

地研の感染症検査の精度管理は、感染症法によって規定されているが、感染研における感染症検査の精度管理に関する法的規定はなく、また検査の品質を保證する仕組みもないのが現状である。例えば、感染研の品質保証・管理部によるワクチン検定等につ

いて品質を保証する仕組みと同様、感染症の検査についても品質保証の体制を構築していく必要がある。

2. レファレンス事業の現状と課題について

レファレンスセンターは、感染症対策上重要な 17 の感染症（麻疹・風疹、薬剤耐性菌、HIV 関連、百日咳・ボツリヌス、動物由来感染症、インフルエンザ、大腸菌、エンテロウイルス、寄生虫、レンサ球菌、アルボウイルス、ノロウイルス、カンピロバクター、アデノウイルス、レジオネラ、結核、リケッチア）について、感染研から地研へ検査のための血清、陽性コントロール、PCR 用 primer 等の配布、改良もしくは新規の検査法の開発及び検証などのために設置されている。感染研では各レファレンスセンターについて専門の研究者がレファレンス委員となっており、レファレンス委員長は現在、感染研真菌部の宮崎義継部長が努めている。地研側は、各レファレンスについて、各支部に少なくとも 1 カ所の地研にレファレンス委員がおり、レファレンスセンターの活動を行っている。毎年開催されている衛生微生物技術協議会で、レファレンスセンター会議が開催され、会議の内容は、協議会の全体会議で報告され感染研のホームページに掲載されている。

レファレンス活動は、感染症検査体制および国と地方自治体の職員の human network の形成維持するために必要であり、その予算は恒常的に確保されなければならない。しかし現在、レファレンスセンター活動の予算は、厚生労働科学指定研究（宮崎班）に依存しておりその額も年々減額されていることから、今後の活動のための予算確保が重要な課題である。

3. 厚生労働科学研究の重要性

これまで国立感染症研究所の研究者が研究代表を務める厚生労働科学研究の研究班に、多くの地方衛生研究所が参加することにより、国と自治体のネットワークが形成されており、麻疹排除の達成への貢献など多くの成果を上げるとなど我が国の感染症対策に重要な役割を果たしてきた。今後も、これらの研究班活動が維持される必要がある。

4. 地研における一類感染症の検査について

わが国の一類感染症の検査体制は感染研での確定検査を前提としており、また感染研における一類病原体の分離増殖を含む検査法等の開発は必須であることから、感染研の BSL4 施設の稼働、更新はわが国の健康危機管理における重要課題の一つである。

地研における一類感染症の検査については、平成 28-30 年度厚生労働科学研究 AMED 研究事業「一類感染症等の新興・再興感染症の診断・治療・予防法の研究」（代表者：感染研ウイルス第 1 部 下島昌幸）の分担研究として「地衛研における一類感染症

等の診断実施の可能性」（分担者：愛媛県立衛生環境研究所 四宮博人）で検討されている。

一類感染症の検査は、感染研で実施することとなっており、現在、地方衛生研究所では検査は行われていない。一方、疑い患者発生時には検体を感染研の所在地（東京都武蔵村山市）まで搬送する必要があると、迅速な検査体制が構築されているとはいえない状況にある。平成 28 年 2 月 9 日付けの「国際的に脅威となる感染症対策閣僚会議」では、「国立感染症研究所において、エボラ出血熱等の一類感染症に係る確定検査を行う事を基本として（略）、国内においてエボラ出血熱等の一類感染症等が発生した場合に備え、地方衛生研究所・検疫所において検体検査を迅速に行う体制を整備し、一類感染症等に係る全国的な検査体制の強化を図る。検査体制の強化に当たっては、標準作業手順書の作成・周知とそれを基にした研修を行い、また、地域ブロックごとにネットワークを構築しつつ、段階的に公的検査機関の体制強化を図る」としている。

WHO によると、エボラ出血熱（一種病原体）ウイルスの増殖実験には、BSL (Biosafety Level) 4 が必要だが、不活化は BSL3 で実施可能であるとしている。47 都道府県、及び 19 の全ての政令市（地方衛生研究所を持たない岡山市を除く）等が BSL3 を備えていることから、バイオセーフティー・セキュリティの観点からは検査は可能である。しかし、地研が一類感染症の検査を実施するにあたっては、検査技術の習得や人材確保、周辺住民の理解及び地域の消防、警察機関等との安全管理体制の整備も課題である。研究班によるアンケート調査では、56 の BSL 保有自治体への「将来的に一類感染症の検査を実施するか」との質問に対して、22 の自治体（40%）が、わからないと回答した一方、31（55%）の自治体が、第 1 段階として検査を実施、もしくは状況によっては検査を実施してもよいと回答した。現在、一類感染症の検査を実施している地研はないが、施設の構造上の条件は満たしており、今後、国からの通知等、標準作業書、人材確保、研修、保守点検、精度管理、住民への説明などが行われ、運営面も含めた体制整備を行うことによって地研での検査体制が構築可能である。

5. 感染症法に基づく精度管理について

平成 28 年 4 月に施行された改正感染症法により、感染症法に基づく感染症の検査は、都道府県知事が実施することとなり、以後、地方衛生研究所において、精度管理、機器の保守管理、研修等が義務づけられた。それに基づき、平成 28 年度にはインフルエンザ（鳥インフルエンザも含む）、平成 29 年度には腸管出血性大腸菌とインフルエンザ、平成 30 年度には腸管出血性大腸菌と麻疹・風疹の検出について感染研による外部精度管理が実施された。外部精度管理はほとんどの地研が参加している。

2018年2月にWHOにより実施されたJEE(Joint External Evaluation)では、National Laboratory Capacityの項目において、実際に感染症検査を実施している地研の検査について、国による認証制度の実施、外部精度管理の義務化・項目の強化の必要性について指摘がなされた。法律改正により目指した方向性は正しかったことが示されたが、一方で不十分な点が残されていることが確認された。今後、感染研による外部精度管理の項目を増やすことや、site visitなどによる地研の認証などについて検討していく必要がある。

6. 感染研感染症疫学センターの機能強化

1) 研修機能について

平成28年の法改正により、地研の検査担当者の研修が義務づけられた。現在、地研の職員を対象とする研修は表の通りである(表1)。実習を含む研修が特に重要であるが、感染研の人員及び研修施設における検査機器(特に、安全キャビネット)に制限があるため、定員が20名となっている。地方衛生研究所の職員の異動の頻度が高まっていること、中堅職員の不足により、On the Job Training(OJT)が困難になっていることから研修のニーズは増大している。特に、実習を含む研修の機会が不足しており、感染研による実技研修の拡大が望まれるが研修の需要を満たすためには、感染研の人員、予算の増額が不可欠である。現在、地研協議会において、より参加しやすい支部ごとの研修について国に要望しており、2019年度に関東甲信静支部において試験的に基礎研修が実施された。今後は支部ごとの研修を国主催とし、感染研から講師を派遣する体制が望まれる。

2) 情報解析と発信機能について

これまで感染研は、病原体に関する科学研究、我が国における感染症の発生状況の集約などにおいて重要な役割を果たしてきたが、今後はさらに、病原体サーベイランスの情報還元や、感染症危機における国民への情報発信の専門家を育成し、リスクコミュニケーションの強化を図る必要がある。そのためには、感染症疫学センターに数理感染症疫学、分子疫学の専門家を配置し、また、リスクコミュニケーションを専門とするスポークスマンの人材育成を行う必要がある。

7. Laboratory response network(LRN)の必要性

令和元年10月22日に開催した小班会議では、米国CDCと我が国の地衛研に相当する各州のPublic Health Laboratoriesのネットワークであるlaboratory response network(LRN)を範に、感染研と地研において重要性、広域性、緊急性等を基準に感染症を選択し、LRNを構築する必要性が議論された。感染症の候補としては、MERS、H7/N9などの鳥インフルエンザなどの二類感染症、麻疹、風疹、ノロウイルス、腸管出血性大腸菌、カルバペネム耐

性腸内細菌科細菌(特にCPE)、侵襲性髄膜炎菌などが考えられる。これらの感染症について、感染研の責任者、地研のLRN責任者を決め、アウトブレイクの際の情報共有、対応、検査技術の強化などの体制が継続的に確保可能な体制を確立する必要がある。

8. 次世代シーケンサー(NGS)を用いた検査ネットワークの構築

NGSの技術は、感染経路を正確かつ迅速にtraceする事を可能とし、感染症に関する公衆衛生対策に必須のものとなりつつある。結核、ノロウイルス感染症などの患者から分離された細菌株もしくはウイルスの全ゲノム配列を解析し、比較することにより感染経路等を明らかにすることが出来る。また、PCRと異なり、病原体の検出に遺伝子情報を必要としないため、未知の病原体或いは、primer結合領域が変異した病原体を検出することが可能であり、より確実な感染症の診断が可能となる。感染研病原体ゲノム研究センターの黒田センター長を研究代表者とするAMED研究班「迅速・網羅的病原体ゲノム解析法を基盤とした感染症対策ネットワーク構築に関する研究」が平成25年度からスタートし、感染研と地研のNGSによる検査ネットワークが構築されてきた。患者便のメタゲノムゲノム解析によるノロウイルスをはじめとする下痢症ウイルスの全ゲノム解析及びサルモネラ属菌、結核菌などのゲノムからのSNVs(single nucleotide variations)の抽出による系統解析などの技術的な問題はクリアされつつあり、今後、ノロウイルス、インフルエンザ、耐性菌由来のプラスミド、サルモネラ、カンピロバクターなどの食品由来病原微生物、結核菌のゲノム情報のnational databaseの構築、real timeな更新を担うべく、感染研の人員の拡大、地研における検査機器の充実、研修などにより強化していくべきである。現在、地研へのNGSの導入に向けて、令和2-3年度に国の予算確保が検討されており、その実効性ある導入に向けて、地研職員の技術研修、ランニングコストの確保を進める必要がある。

9. 薬剤耐性菌の検査体制について

薬剤耐性菌の検査については、平成29年3月には、厚生労働省健康局結核感染症課長通知「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症等に係る試験検査の実施について」健感発0328第4号が発出され、すべてのCRE患者から分離された菌株について地方衛生研究所において検査を実施する体制となった。これにより、感染症法に基づき2017年に届け出のあったCRE感染症患者1660例のうち、701例について地研で菌株の解析がなされ、27%がカルバペネマーゼ産生菌(CP)であること、CPのうち、94%がIMP型で、一部にはNDM型、KPC型の検出もあったこと等が明らかとなった。法律に基づく耐性菌の検査により、ナショナルデータが取

集され対策に生かされるようになったことは院内感染の公衆衛生対策にとって大きな前進である。今後はこの検査結果を広く自治体本庁等に周知し、薬剤耐性菌対策に生かしていく事が重要となる。

D. 考察

感染症が国の健康危機管理の重要課題となる中、大学における先端的な研究とは異なる感染症に関する公衆衛生対策に対応できる専門家が必要であり、感染症健康危機管理を担う感染研の役割は重要となっている。

感染研の人員は限られており、日本全体の現場における検査を担う地研の役割、感染研との連携の基盤となるレファレンス事業において予算の確保が課題となっている。

一類感染症の検査は感染研で実施されているが、今後、地研における検査体制が検討され、感染研との役割分担が明確にする必要がある。そのなかで、感染研の BSL4 のあるべき姿についても検討が必要である。

国の感染症対策に必要な検査は地研で実施されており、平成 28 年の感染症法改正により地研における検査の精度管理、研修、機器の保守管理が義務付けられた。現在、実技研修の機会は限られており、拡充が必要であるが、これには感染研の人員の確保及び各支部における研修を実施するなど工夫が必要である。

E. 結論

過去、抗菌薬やワクチンの登場で感染症が克服さ

れ、公衆衛生の向上により、人類は長寿となり、高齢による悪性腫瘍や心疾患が主要な課題となってきた。しかし、環境変化、気候変動などにより、新興・再興感染症が健康危機として新たな課題となり、本来であれば、感染症対策に予算・人員が当てられるべきであるが、現状では十分な予算が確保されているとは言い難い。感染症による社会的経済損失をもとに予算の組み立てを再考する時期に来ているのではないかと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

なし

表 1

| | 形態 | 期間 | 対象 | 受講資格規定 | 定員 |
|---------------------------------|-------|------|-----|-------------------|------|
| 衛生微生物技術協議会 | 座学 | 2 日 | 地研 | なし | なし |
| 感染症危機管理研修会 | 座学 | 2 日 | 自治体 | なし | なし |
| 新興再興感染症研修（西暦奇数年がウイルス、偶数年が細菌の隔年） | 座学・実習 | 5 日 | 地研 | 専門性・地研の実務経験 2 年以上 | 20 人 |
| 短期研修（西暦奇数年が細菌、偶数年がウイルスの隔年） | 座学・実習 | 15 日 | 地研 | 専門性・地研の実務経験 2 年以上 | 20 人 |
| 希少感染症診断技術研修会 | 座学 | 2 日 | 地研 | なし | なし |