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感染症等による健康危機の対応体制強化に向けた研究」

総括研究報告書（令和３年度）

研究代表者　髙﨑智彦　　神奈川県衛生研究所　所長

研究分担者　調　恒明　　山口県環境保健センター
四宮博人　　愛媛県立衛生環境研究所
皆川洋子　　愛知県衛生研究所
大西　真　　国立感染症研究所
宮﨑義継　　国立感染症研究所
岡本貴世子　国立感染症研究所
吉田　弘　　国立感染症研究所
大石和徳　　富山県衛生研究所
木村博一　　群馬パース大学
貞升健志　　東京都健康安全研究センター

研究協力者　水田克巳　　山形県衛生研究所
猿木信裕　　群馬県衛生環境研究所
木下和俊　　名古屋市衛生研究所
奥野良信　　大阪健康基盤研究所
望月　靖　　岡山県環境保健センター
香月　進　　福岡県保健環境研究所

櫻木淳一、鈴木理恵子、佐野貴子、日紫喜隆行、古川一郎、陳内理生、大屋日登美、木村睦未（神奈川県衛生研究所）
長島真美、河上麻美代、小西典子（東京都健康安全研究センター）
村上光一、平井晋一郎、山越 智、梅山 隆、福田 恵子、松岡隆介、土井朋美、山田珠美（国立感染症研究所）
谷　英樹　板持雅恵　木全恵子　綿引正則　磯部順子（富山県衛生研究所）
小笠原和彦（青森県環境保健センター）
筒井理華（青森県健康福祉部保健衛生課）
鈴木雅和、諏訪優希、新美瞳、山田和弘、土方悠希、本多幸康、尾内彩乃、佐藤克彦、奥田健司、谷　郁孝、諏訪優希、青山文生、宮本真由歌、中村武靖、廣瀬絵美、高橋新次、齋藤典子、佐藤克彦（愛知県衛生研究所）
北川正成（タカラバイオ株式会社開発本部）
伊達英代、川崎共寛、有吉邦江（広島県立総合技術研究所保健環境センター）

研究要旨　新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の流行が継続する中で今年度もSARS-CoV-2ウイルス遺伝子検査を主とした研究内容となった。その状況下ではとんどの実地研修は実施できず、より地方衛生研究所（地衛研）の現状に即したマニュアルの作成、コンピテンシーリストの改定案、Web研修や次年度以降の研修のための動画作成を実施した。地衛研におけるSARS-CoV-2の遺伝子検査は、変異株の出現によりアルファ株、デルタ株、オミクロン株のリアルタイムPCR検査へと変遷し、より広い変異を見出すために次世代シークエンサーを用いた全ゲノム解析も実施するに至っている。しかし、いずれ精度管理の必要性が指摘される時期が来ることは明らかである。マイクロピペットの管理は、PCR検査等の精度維持にも非常に重要であり、今後の研修に活用できるように地方衛生研究所の６ブロックに加えて、マイクロピペットリークテスタと容量テスターを北海道、四国に各1台配備し、沖縄県にリークテスタを配備した。マイクロピペットリークテスタと容量テスターの使用の難易度や使用法の動画の有用性

や活用についてアンケート調査を実施した。細菌検査等に係る入門動画としては、ＨＩＶ確認検査に関する動画を制作した。検査精度の向上、水準の維持のために地衛研における感染症に関する病原体検査体制の充実のために、さらに、検査の質の自主管理の取り組みとしてヒヤリハット情報収集を行いその有用性を解析した。また、新型コロナウイルスの検査状況を考慮して、ウイルス検査部署のためのコンピテンシーリスト案を作成し、先行研究で作成したインフルエンザウイルス検査担当部署用のコンピテンシーリスト案を改訂した。

Ａ．研究目的

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の実験室診断法に関しては PCR 法を代表とするウイルス遺伝子検出法、抗原検査の迅速診断（定性検査）あるいは抗原定量検査法、抗体検査があり、ウイルス遺伝子増幅法では未だかつてないほど早くかつ多くの検査試薬が保険適用となり市場に登場し、検査は臨床用から手軽に低価格で唾液を検体とした郵送により検査が受けられるものまで出てきており、抗原検査も保険収載されると同時に、POCT を含め多くの試薬がしのぎを削っている状況である。現在は検査数に焦点が当たっているが、いずれ精度管理の必要性が指摘される時期が来ることは明らかである。PCR 法、ELISA 法の実施に際して必須となるのがマイクロピペットであり、その日常管理の向上を目指す。新型コロナウイルスの遺伝子検査においては、アルファ株、デルタ株、オミクロン株と大きな流行を引きおこし、変異株用リアルタイム PCR 検査から全ゲノム解析へとウイルス遺伝子検査も変遷してきたが、その実情を調査検討する。

地衛研における人材育成は、基本的にそれぞれの地衛研で個別に行われているが、その内容は多岐にわたり、また専門性も高いにもかかわらず、数年ごとに人事異動がある地衛研も少なくなく、国立感染症研究所から供与された技術を十分に自前で On-The-Job Training（OJT 研修）できないとの声もある。加えて、今般の新型コロナウイルス感染症流行下にあっては、人の移動を伴った専門知識に関連した実地研修は実施しにくい状況となっている。そこで研修に利用できる動画や粗材を制作する。

平成 28 年 4 月の改正感染症法施行により法的根拠が付与された病原体情報の収集について中心的役割を果たすことが求められている。検査の質の確保には，担当する専門技術職員および機器設備等を切れ目なく維持していくことが不可欠であり，検査技術の維持には，検査機関における人材育成が重要なカギとなる。先行研究（病原微生物検査体制の維持・強化に必要な地方衛生研究所における人材育成及び地域における精度管理に関する協力体制構築に向けた研究　代表　皆川洋子　平成 30 年～令和元年）では，微生物検査担当者を対象とし，知識技能項目を整理したコンピテンシーリストが作成されている。しかしながら，新型コロナウイルス検査の実情を鑑みて、ウイルス担当部署用のものを立案する。また検査の質を担保しつつ恒久的な病原体検査体制を確立するには、従来の技術研修のみならず、マネジメントレベルの取り組みが必要とされる。具体的にはヒューマンエラー予防など質管理法の導入を試みる。

Ｂ．研究方法

1.　COVID-19 実験室診断の実態調査

研究分担者、研究協力者の所属する地衛研での COVID-19 の検査すなわち SARS-CoV-2 遺伝子検査に関して、リアルタイム PCR 検査、変異株遺伝子検査、全ゲノム検査に関してその実態を経時的に調査した。

2. マイクロピペットの管理―マイクロピペット容量テスターとリークテスタの使用とアンケート調査

マイクロピペット容量テスターとリークテスタを配備した地衛研などで、実際に使用してもらい、使用の難易度などについてアンケートに答えてもらい、昨年度制作したマイクロピペットリークテスタと容量テスターの紹介と使用法に関する動画も含めてそれらの有用性を検討した。

3. 地方衛生研究所職員を対象としたHIV検査動画の作製

初心者向けの「HIV 確認検査」動画を制作する。制作したすべての動画を地衛研のホームページ上にアップロードする場合の容量問題を検討する。

４．検査機能を持つ中核市保健所のネットワーク構築

中核市（第二号）および第三号保健所政令市に関して、微生物検査設備の有無、その設備の存在場所（保健所内、独立した別棟など)、地方衛生研究所全国協議会に加盟しているかを聞き取り調査した。

5. 地方衛生研究所等における病原体検査の質保証に向けた人材養成・人材確保およびコンピテンシーリスト作成に関する

研究
病原体等検査における検査プロセスの改善に向けた自主管理体制について検討するため感染症検査を実施する際、どの工程でどのようなリスクがあるか調査することを目的としたヒヤリハット事例の調査を行った。調査方法は以下の如くである。
・各職員に、別添ヒヤリハットトライアル報告様式に 1 日毎の主な事例を記入し、定期的に提出を依頼した。
・事例を記入する際、ヒヤリハットや逸脱、不適合事例を区別せず、報告することとした。
・記入する項目は、以下の 6 項目とした。
①受付、②検査（検査方法）、③検査（容器等）、④検査（試薬）、⑤判定、⑥結果通知
また、先行研究で提案された微生物検査担当部署の共通コンピテンシーリストをベースにウイルス検査部署に特化した知識、技能や具体的な項目を検討する。

６．qRT-PCR 法による新型コロナウイルス変異株解析キットの開発
国内で第 5 波までに、主に検出された当該ウイルス変異株にみられる S 蛋白の主なアミノ酸置換（変異）は、E484K(R1 ならびにβ株)、N501Y (α株ならびにβ株)、L452R (δ株)ならびに P681R (δ株)を検出できるリアルタイム RT-PCR 系を構築し評価する。

C．研究結果
1.　COVID-19 実験室診断の実態調査
新興・再興感染症のウイルス遺伝子検査の実施施設が、国立感染症研究所や地衛研だけでなく大病院の検査室や民間検査会社にも拡大したことは大変有益である。変異株検査は地衛研が担当している自治体、あるいは県内の大学にも検査応援を依頼している自治体、県内の政令都市を含めて依頼先のすべての民間会社と契約を締結しているところもあった。今後、地衛研、民間検査会社、医療機関、大学それぞれの特徴を生かして、互いに連携を密にし、他の感染症にも応用するべきである。また検査実施施設が増加したことから、効率よく検査の質を担保する精度管理法の改良も必要である。

2. マイクロピペットの管理―マイクロピペット容量テスターとリークテスタの利用経験のアンケート調査―
1) マイクロピペットリークテスタと容量テスターを配備先の衛生研究所で使用してもらいアンケート調査の結果、容量テスターの使用はやや煩雑で設置場所の選定が重要であるとのコメントがあった。リークテスタについては手軽に使えることから年に数回は実施できる。マイクロピペットリークテスタと容量テスターの紹介と使用法に関する動画を令和２年度に制作し地衛研全国協議会のホームページにアップロードしてあるが、実際の使用に際しても有用であった。
2) マイクロピペットリークテスタと容量テスターを北海道、四国に各 1 台配備し、沖縄県にリークテスタを配備した。

3. 地方衛生研究所職員を対象とした初心者向けHIV検査関連の動画の作成
HIV確認検査の操作法について、動画を制作し、制作したすべての動画を地衛研のホームページ上にアップロードする場合の容量問題をYouTube上に限定公開することで解決した。

4.　検査機能を持つ中核市保健所のネットワーク構築
中核市を中心に保健所設置市が病原微生物に関する検査機能を有している保健所への、検査情報をリアルタイムに提供するシステムの全国展開は中心となる施設の選定に時間がかかることが判明した。各都道府県の衛研が地域内のネットワークを作り、必要と思われる情報をリアルタイムに提供する方法が最もすみやかで持続性がと考えられる。

5. 地方衛生研究所等における病原体検査の質保証に向けた人材養成に関する研究
―病原体等検査における検査プロセスの改善に向けた自主管理体制の検討―
検査プロセスを①受付、②検査（検査方法）、③検査（容器等）、④検査（試薬）、⑤判定、⑥結果通知のどのプロセスで起きたか、起きた場合の事象を任意記載としヒヤリハット事例の収集、分類を行った結果、R2 年 12 月から R3 年 12 月の間に延べ 33 件（1 年目は 62 件）の報告があった。①受付が 6 件（1 年目は 2 件）、②検査（検査方法）が 4 件（1 年目は 18 件）、③検査（容器等）が 8 件（1 年目は 23 件）、④検査（試薬）が 12 件（1 年目は 16 件）、⑤判定が 1 件（1 年目は 2 件）、⑥結果通知が 2 件（1 年目は 1 件）収集された。検査自体に関わる事例が大部分を占め、②-④で延べ 33 件中 24 件（72.7%）であった。なお 1 年目は 57 件（57/62＝91.9%）であった。これらの共通因子は PCR 検査のプロセスに関する事項であることが示された。
令和元年度に作成した「地方衛生研究所病原微生物検査担当部署の人材育成に関す

る提言の微生物検査担当部署の共通コンピテンシーリスト」について、新型コロナウイルス流行の経験も踏まえてウイルス検査担当部署に特化したリスト案を作成した。検査部門管理者(米国版の expert, proficient に相当)・検査区分責任者(米国版の proficient, competent に相当)にあたる管理職に求められるマネジメント能力（検査室の職員・施設設備・予算）とともに、行政検査結果を適切な相手に適切なタイミングで、誤解を生じない形で伝達し本庁等と連携して行政上のニーズを満たすのに必要な予算の獲得を実現する能力が求められることを念頭に追記した。

６．qRT-PCR 法による新型コロナウイルス変異株解析キットの開発

国内で第 5 波までに、主に検出された当該ウイルス変異株にみられる S 蛋白の主なアミノ酸置換（変異）は、E484K(R1 ならびにβ株)、N501Y (α株ならびにβ株)、L452R (δ株)ならびに P681R (δ株)を検出できるリアルタイム RT-PCR 用のプライマー、プローブ用キットを設計した。感度は約 50 コピー／assay で、種々の変異株に対して特異的に検出された。

D．考察

COVID-19 の病原体診断法に関しては、検査キャパシティーの拡充が最優先される中、国立感染症研究所や地衛研だけでなく民間検査会社、医療機関、大学においてもウイルス遺伝子検査が可能になった。この設備や人材を活かして、今後、地衛研、民間検査会社、医療機関、大学それぞれの特徴を生かして、互いに連携を密にし、他の感染症特にウイルス感染症にも応用するべきである。SARS-CoV2 各種変異株検出キットにより、種々の変異株の解析が迅速かつ特異的に解析することが可能になった。全ゲノム解析は結果を得るのに要する時間が短縮されたとはいえ、それなり時間がかかることから、今後、より迅速性がありクラスター対策に寄与する変異株検出のための qRT-PCR キットの開発を継続して行う必要がある。

一方で、COVID-19 に関しては血清学的診断法も、さまざまなキットが上市されてくることが想定され、その選択の基準や使用法に関しても、複数の方法やキットに関するマニュアルを複数用意する必要があるものと思われる。検査の処理能力と精度維持は相反する命題でもあり、今後ワクチンや治療薬でコントロールできている感染症と、COVID-19 のような新興感染症でその重点の置き方を調整するべきと思われる。

マイクロピペットの管理は、PCRの精度維持にも非常に重要であり、今後各ブロック内での研修に活用できるものと考えている。昨年度、制作したマイクロピペットリークテスタと容量テスターの使用法の動画は、使用前の取り扱い法の確認として使えるとともに、実地研修の反応待ち時間に上映するなど活用できる。地方衛生研究所職員を対象とした初心者向け細菌検査関連の動画は、今年度は「HIV確認検査」を制作しYouTubeに限定公開した。YouTubeに限定公開を利用することで、動画の容量問題の解決に目途が立った。新人教育については、コンピテンシーリストを作成して人材育成に活用している地衛研はまだ少数である。初心者向けの動画や教材の制作は、その点からも重要である。ウイルス検査部署において人材を確保育成し、人事異動直後においても不安なく検査結果が出せる体制を切れ目なく維持することが重要である。現在は新型コロナウイルス感染症の検査業務が増大しているが、ウイルス検査員には特定の国家資格や研修受講等は求められていないため、自治体内において検査体制の「強化」は未経験者を含む転入職員「数」の確保で足ると認識されているきらいがあり、この認識の是正が必要である。

中核市を中心に保健所設置市が病原微生物に関する検査機能を有している保健所への、検査情報をリアルタイムに提供するシステムの全国展開は中心となる施設の選定に時間がかかり、継続性にも疑問が残ることから、都道府県の衛研が地域内のネットワークを作り、必要と思われる情報をリアルタイムに提供する方法が最もすみやかで持続性があると考えられる。

検査精度の維持向上については、今年度もヒヤリハット調査を実施し、検査の質の自主管理の取り組みの検討、確立を試みた。COVID-19 流行で鮮明になったが、検体採取は医療機関や保健所であり、検体の受付、結果の通知の部分は地衛研単独では解決できない問題である。COVID-19 流行下でのウイルス検査の状況からウイルス担当部署用のコンピテンシーリスト案を策定したが、民間検査会社、医療機関、大学などにも普及した新型コロナウイルスに関する検査の状況を踏まえて、地衛研における COVID-19 後のウイルス検査の在り方を今後も模索し、検討しなければならない。

E．結論

COVID-19 のような新興感染症に関して

は、検査の処理能力を拡大するために、民間検査会社、医療機関、大学などにウイルス検査は拡大した。COVID-19 後にもその機能を維持し、今後は民間検査会社や医療機関の検査室との連携を図るために相互の情報交換や共通のマニュアル作りも必要である。病原体検査体制は整えられている中で、検査の質の自主管理の取り組みとしてヒヤリハット情報収集は重要である。今後も継続して実施することが望まれる。しかし新人の教育、技術継承や兼務体制など、人員不足にかかる課題についてさらなる検討が必要である。

Ｆ．健康危険情報
　　なし

Ｇ．研究発表
論文発表
　関連するものなし
学会発表
　関連するものなし

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