

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.34 No. 8 (No.402)

2013年 8 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

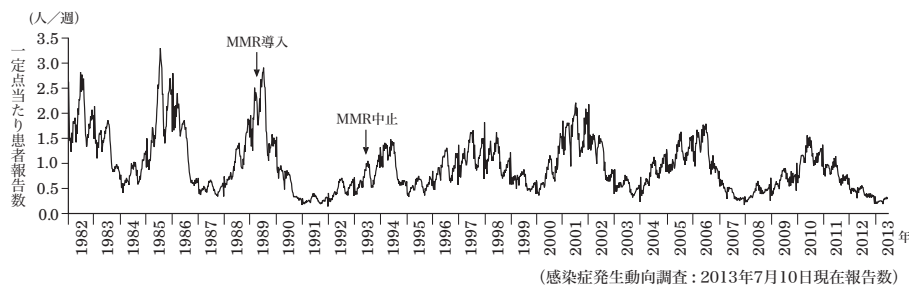
(禁、無断転載)

ムンプスワクチン有効性と安全性3, ムンプス病原診断とワクチン株・野生株鑑別4, ムンプスウイルス新分類基準と国内流行状況6, ムンプスウイルス分子疫学的解析:横浜市8, 小児科からみたムンプス難聴9, ムンプス難聴と聴覚補償10, おたふくかぜ自然感染とワクチン接種後無菌性髄膜炎12, MMRワクチン2回接種集団でのムンプス事例:米田14, CA6手足口病流行:熊本県15, 福祉施設でのhMPV集団感染:千葉市16, 熱帯熱マラリアの2例17, 20~39歳女性風疹抗体保有状況18, NDM-1メタロ-β-ラクタマーゼとOXA-181カルバペネマーゼ等同時産生する広範囲抗菌薬耐性肺炎桿菌19, 国内のNDM型, KPC型, OXA-48型カルバペネマーゼ産生菌分離状況20, 外傷患者から血液培養された新型カルバペネマーゼTMB-2産生 *Acinetobacter solii* 21, 麻疹・風疹・流行性耳下腺炎診断状況:英国22, 男性同性愛間での侵襲性髄膜炎菌感染:ドイツ22, 黄熱ワクチンと予防接種:WHO22

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所。

〈特集〉 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ) 2013年7月現在

図1. 流行性耳下腺炎患者報告数の推移, 1982年第1週~2013年第27週

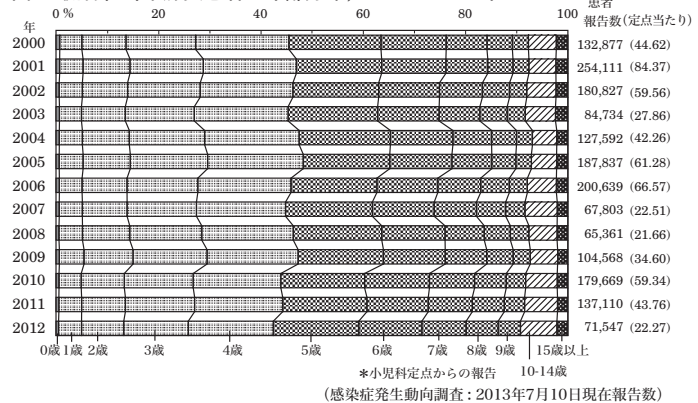


流行性耳下腺炎は、耳下腺のびまん性腫脹・疼痛、発熱を主症状とし、その特徴的な顔貌からわが国では「おたふくかぜ」と呼ばれている。原因ウイルスであるムンプスウイルスは、パラミクソウイルス科パラミクソウイルス亜科ルブラウイルス属に属するマイナス極性1本鎖RNAゲノムを持つエンベロップウイルスである。2012年に世界保健機関 (WHO) により提唱された新分類では、ウイルスゲノム中、最も多型性に富む small hydrophobic (SH) 領域の塩基配列を基に、A~Nの12遺伝子型に分類されている (ただし、従来のEはCに、MはKに再分類され、EとMは欠番) (本号6ページ)。

ムンプスウイルスは飛沫感染あるいは接触感染で伝播し、基本再生産数 (R_0 : 1人の感染者から二次感染をさせる平均的な人数) は4~7である (麻疹は12~18, 風疹は5~8)。潜伏期は通常16~18日間で、患者は発症数日前から感染性ウイルスを排出する。学校保健安全法は流行性耳下腺炎を、第2種学校感染症に指定し、耳下腺、顎下腺、舌下腺の腫脹発現後5日を経過し、かつ全身状態が良好になるまで出席停止とすることとしている。全感染例の30~35%存在する不顕性感染例も、ウイルスを排泄し、感染源となる。

感染症発生動向調査: 流行性耳下腺炎は感染症法に基づく5類感染症定点把握疾患であり (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-27.html>), 全国約3,000カ所の小児科定点から毎週患者数が報告されている (図1)。

図2. 流行性耳下腺炎患者の年齢分布, 2000~2012年*



国内では1981年に乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンの任意接種が始まったが接種率は低く、3~5年ごとに大規模な流行が繰り返されていた。1989年4月から、麻しんワクチンの定期接種時に、麻しんおたふくかぜ風しん混合 (measles-mumps-rubella: MMR) ワクチンの選択が可能となったことから接種率が上昇し、患者報告数は減少した。しかし、おたふくかぜワクチン株による無菌性髄膜炎の発生が社会的な問題となり、1993年4月にMMRワクチンの接種は中止された (本号12ページ)。それ以降は、おたふくかぜ単味のワクチンが使用されているが、4~5年間隔で大きい流行を繰り返している (2001~2002年, 2005~2006年, 2010~2011年)。

厚生労働科学研究班 (研究代表者: 谷口清州, 研究分担者: 永井正規) の調査によると、患者報告数が多かった2005年で135.6万人 [95%CI: 127.2~144.0万 (2ページにつづく)]

(特集つづき)

人], 少なかった2007年は43.1万人 [同: 35.5~50.8万人] が全国で罹患していたと推計されている。

前ページ図2の年齢分布図は, 小児科定点からの報告であるが, 報告患者の年齢は4歳が最も多く, 次いで5歳, 3歳の順である。0~1歳は少ない。6歳未満で全体の約60%, 10歳未満で約90%を占めていたが, 2010年ごろから徐々に6歳未満の割合が減少し, 10歳以上の割合が増加する傾向にある。

ムンプスウイルス分離・検出状況: 2000年1月~2013年6月の地方衛生研究所からのムンプスウイルス検出報告は2,462件であった(2013年7月18日現在報告数)。検出例の臨床診断名は流行性耳下腺炎1,397件, 無菌性髄膜炎764件が報告された(図3)。流行性耳下腺炎は小児科定点の約10%の病原体定点, 無菌性髄膜炎は基幹定点(全国約500カ所の病床数300以上の医療機関)で検体が採取されている。

国内で流行するムンプスウイルスの遺伝子型は, 年代ごとに変化が認められた。1980年代はBのみが, 1990年代にはJがBに併存して流行した。1999年にはGとLに変化し, 2000年以降はGのみが流行している(本号6&8ページ)。

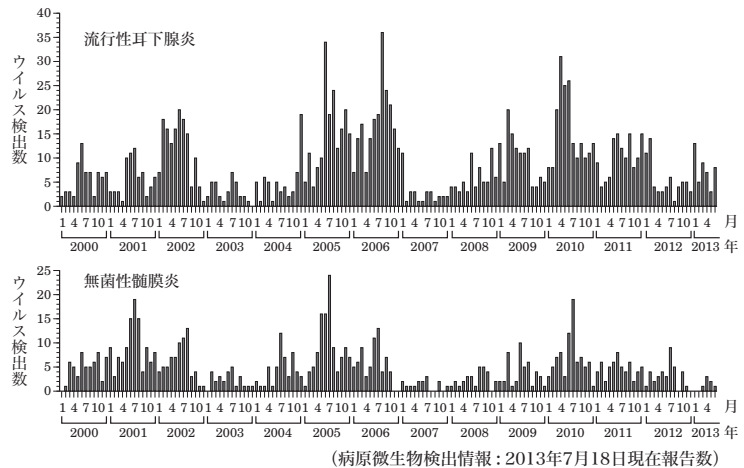
流行性耳下腺炎の予後と合併症: 予後は一般に良好であるが, 無菌性髄膜炎, 感音性難聴, 脳炎, 精巣炎, 卵巣炎, 膵炎など種々の合併症を引き起こす(本号4ページ)。流行性耳下腺炎と診断された患者全体の1~2%が入院加療を要する髄膜炎を合併する(本号4&12ページ)。ムンプス難聴は患者の0.1~1%にみられ, 年間700~2,300人のムンプス難聴が日本で発生していると推定されている(本号9&10ページ)。頻度の高い片側性難聴は, 小児では気づかれないことが多い。両側高度感音性難聴の発症はまれであるが, 補聴器や人工内耳の装着を必要とし, 中学生以前の発症では速やかな言語指導が必要である(本号10ページ)。

おたふくかぜワクチンの有効性・安全性: おたふくかぜ含有ワクチンを国の定期接種に導入している国は, 世界で117カ国あり, 2回接種が110カ国, 1回接種が7カ国である。定期接種に導入していない国は76カ国(39%)で, 先進国では日本のみが任意接種を続けている。

1回接種と2回接種の効果を比較すると, 2回接種の方が高い効果が示されており, WHOは2回接種を奨励している。しかし近年, 米国でMMR ワクチン2回接種者における集団発生があり, 3回目の接種介入が行われた例がある(本号14ページ)。

おたふくかぜワクチンに使用されているワクチン株は, 世界で10種類以上あり, 海外でワクチンに用いられているJeryl-Lynn (JL) 株, JL株由来のRIT-4385

図3. ムンプスウイルス検出報告数の推移, 2000年1月~2013年6月



株は遺伝子型A, Leningrad-3株, Leningrad-Zagreb株は遺伝子型N, 国産ワクチン株はすべて遺伝子型Bに属する。現在国内で用いられているワクチン株は星野株と鳥居株である(占部AM9株は使用中止, 宮原株は販売休止中)(本号3&6ページ)。

ワクチン株ごとに有効性と安全性に差のあることが報告されている。有効性(vaccine effectiveness)に関しては, わが国で開発された占部AM9株, 鳥居株, 星野株, 宮原株はほぼ同様である。欧米での調査では, JL株より占部AM9株の方が高いことが報告されている(おたふくかぜワクチンに関するファクトシート: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bybc.pdf>)。安全性については, JL株の方が無菌性髄膜炎の発症が, 占部AM9株, Leningrad-3株, 星野株, 鳥居株より低いという報告がある。また, 自然感染では年少児ほど不顕性感染率が高く, 年齢が高くなるにつれて合併症の発症率が増加するという報告があることから, 副反応出現率を抑制するためには, 初回接種は1歳が適切である(本号3ページ)。

今後の展望と課題: 流行性耳下腺炎は, 患者の100人に1~2人が無菌性髄膜炎を発症し, 年間700~2,300人の高度感音性難聴を合併していることを考えると, 現状を放置できない。

2012年5月の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会の第二次提言は, 水痘, B型肝炎, 成人用肺炎球菌とともにおたふくかぜの予防接種を広く促進することを推奨し, 2013年3月の予防接種法改正における衆議院および参議院の附帯決議では, 2013年度末までにおたふくかぜワクチンの定期接種化に関する結論を出すこととしている。

今後は, ワクチン歴・成人を含めた患者サーベイランス, 全国的な病原体サーベイランス網の確立, 国民の抗体保有状況調査, 予防接種率調査, 予防接種後副反応サーベイランスの充実が必要である。そのためには, 厚生労働省・国立感染症研究所・地方衛生研究所・保健所・医療機関の協力が益々重要である。

<特集関連情報>

ムンプスワクチンの有効性と安全性

はじめに

ムンプス（おたふくかぜ、流行性耳下腺炎）はパラミクソウイルス科ブラウイルス属に属するムンプスウイルスによる全身性ウイルス感染症である。潜伏期間は通常16～18日、2日以上持続する急性耳下腺腫脹が臨床上的特徴である。ムンプス以外にも、化膿性耳下腺炎、反復性耳下腺炎、唾石症など急性耳下腺腫脹をきたす疾患がある。ワクチン歴にかかわらず、ムンプス流行時の急性耳下腺腫脹の多くはムンプスであり、ムンプス非流行時の急性耳下腺腫脹の多くはムンプス以外が原因である¹⁾。

本邦ではムンプスワクチンの定期接種化に向けて議論が行われている。ワクチンを定期接種するにあたっては、当該ワクチンの有効性、安全性、医療経済性が容認される必要がある。ムンプスワクチン定期接種化に向け、ムンプスワクチンの有効性、安全性について解説する。

1. ムンプスワクチンの種類

世界と日本の代表的なムンプスワクチン株を表に示した^{1,2)}。Merck社の麻疹ムンプス風疹 (measles-mumps-rubella, MMR) ワクチンにはJeryl-Lynn (JL) 株が、グラクソスミスクライン社のMMRにはJL株由来のRIT-4385株が、Sanofi社のMMRワクチンにはUrabe-AM9株が、インドで製造されているMMRワクチンにはLeningrad-Zagreb (LZ) 株が用いられている。本邦ではムンプスワクチンは5株開発されたが、現在市販されているのは星野株と鳥居株の2株である。

2. ムンプスワクチンの有効性

欧米のデータでは、ムンプスワクチンを1回定期接種している国ではムンプス患者数が90%、2回定期接種している国ではムンプス患者数が99%減少している。株を限定せずにムンプス流行時に調べたムンプス

ワクチンの有効率は、1回接種例では73～91%、2回接種例では79～95%であり、1回接種例と2回接種例が同時に流行に遭遇した時の有効率は、1回接種例66%、2回接種例86%であった²⁻⁴⁾。スイスやスペインでのムンプス流行時に株ごとに有効率を調べた成績では、JL株は62～78%、Urabe株は73～87%と、Urabe株の方が優れていた。

保育園や小学校での流行時の本邦ムンプスワクチン株の有効率は、79～90%であり、ヨーロッパでのUrabe株の有効率と同等であった¹⁾。また、小学校流行時の星野株と鳥居株の有効率は、それぞれ82.9%、81.4%であった。なお、ワクチンフェーラー例の検討では、鳥居株接種例の方が星野株接種例よりも唾液からのウイルス分離率が高く、鳥居株接種例の方が、ワクチン後の発症時周囲への感染リスクが高いことが示唆されている¹⁾。

ムンプスワクチンフェーラー例の多くは二次性ワクチン不全である。自然感染と比べ、耳下腺腫脹期間は短縮し、髄膜炎合併率も低下し、思春期では睾丸炎合併率も低下する^{5,6)}。唾液からのウイルス分離率も自然感染の約1/2であり、分離期間も短期間であるため、周囲への感染リスクは低減している⁵⁾。

本邦ムンプスワクチンの集団免疫効果としては、公費助成によりムンプスワクチンの接種率が高くなった市では、公費助成を行っていない市と比べ、ムンプス患者数が有意に減少している。

3. ムンプスワクチンの安全性

ムンプスウイルスは中枢神経系に親和性が高いウイルスであり、自然感染では50%に髄液細胞数の増加が認められ、3～10%が無菌性髄膜炎を発症する。ムンプスワクチンの安全性で問題となるのは無菌性髄膜炎の合併である。世界で使用されている各株の無菌性髄膜炎合併率は、JL株1/1,000,000、Urabe株1/28,400～1/120,000、LZ株1/3,390と、JL株が極めて低率である^{2,3)}。一方、本邦の星野株、鳥居株の無菌性髄膜炎合併率は、前向き調査では、それぞれ1/2,282、1/1,963、

表. 世界と日本の代表的なムンプスワクチン株

ワクチン株	遺伝子型	製造国	使用細胞	備考
Jeryl-Lynn	A	米国・英国	ニワトリ胚細胞	2種類の株が5:1で混合
RIT-4385	A	英国	ニワトリ胚細胞	Jeryl-Lynn株の優位株
Urabe-AM9*	B	フランス	発育鶏卵	
Leningrad-3	N	ロシア	ウズラ胚細胞	
L-Zagreb	N	クロアチア・インド	ニワトリ胚細胞	Leningrad-3株由来
S-12	H	イラン	MRC-5	
BBM-18	H	スイス	MRC-5	S-12由来、Rubini株の後継
Urabe-AM9*	B	日本	ニワトリ胚細胞	製造休止中
星野	B	日本	ニワトリ胚細胞	
鳥居	B	日本	ニワトリ胚細胞	
宮原	B	日本	ニワトリ胚細胞	販売一時休止
NK-M46	B	日本	ニワトリ胚細胞	製造中止

L: Leningrad, MRC-5: ヒト二倍体線維芽細胞

*フランスSanofi社と阪大微研会のUrabe-AM9株は継代歴が異なる

市販後調査ではいずれも約1/20,000であり、LZ株と同等である。なお、ムンプスワクチンによる難聴、辜丸炎、脳炎の合併は極めてまれである。

4. 世界のムンプスワクチン株の評価

JL株は、安全性は優れているが、MMRワクチンを2回定期接種している国でも高校生や大学生の間でムンプス流行が発生するなど有効性の面では問題がある株であり、免疫原性の面からはUrabe株の方が優れている。JL株を用いては、ムンプスの排除は困難であり、欧米では、JL株の安全性を残したままで、JL株よりも免疫原性に優れたワクチン株の開発を期待する意見がある⁶⁾。

5. 本邦でのムンプスワクチンの接種時期

ムンプスは年少児ほど不顕性感染率が高く、年齢が高くなるにつれ顕性感染率が上昇し、ムンプス髄膜炎やムンプス難聴などの合併症の発症率が増加する⁷⁾。ムンプスワクチン後の耳下腺腫脹率を調べた結果では、1歳では0.73%と一番低く、年齢が高くなるにつれ耳下腺腫脹率が増加し、7～10歳では2.58%（1歳とのOR=3.60）であった¹⁾。耳下腺炎を含めた副反応出現率を抑制するためには、初回接種は1歳が適切である。

ムンプスワクチン定期接種化に当たっては、欧米各国と同様に2回接種が予定されている。2回目の接種時期に関しては、本邦のムンプス好発年齢が3～6歳であること、1回目のムンプスワクチン接種率が高くなると、集団免疫率の効果でムンプス発症年齢が6歳よりも高くなると予測されること、MRワクチンが就学1年前に接種されていること、等から、MRワクチンと同時期に接種するのが現実的である。

まとめ

現在のところ、安全性に優れたムンプスワクチン株は免疫原性が劣り、免疫原性が優れたワクチン株は安全性が劣っている。ムンプスの病態やムンプスワクチン後の耳下腺腫脹の結果から、免疫原性の高いワクチン株を、1歳時に初回接種することで安全性を高めることが期待される。

参考文献

- 1) 庵原俊昭, 臨床とウイルス 38: 386-392, 2010
- 2) Rubin SA, Plotkin SA, Mumps vaccine, In Vaccine, 6th ed, Saunders, Philadelphia, pp419-446, 2013
- 3) 庵原俊昭, 臨床検査 54: 1339-1344, 2010
- 4) Cohen C, *et al.*, Emerg Infect Dis 13: 12-17, 2007
- 5) 庵原俊昭, 臨床とウイルス 36: 50-54, 2008
- 6) Plotkin SA, Pediatr Infect Dis J 32: 381-382, 2013
- 7) 庵原俊昭, 小児科 43: 217-222, 2002

独立行政法人

国立病院機構三重病院小児科 庵原俊昭

落合小児科 落合 仁

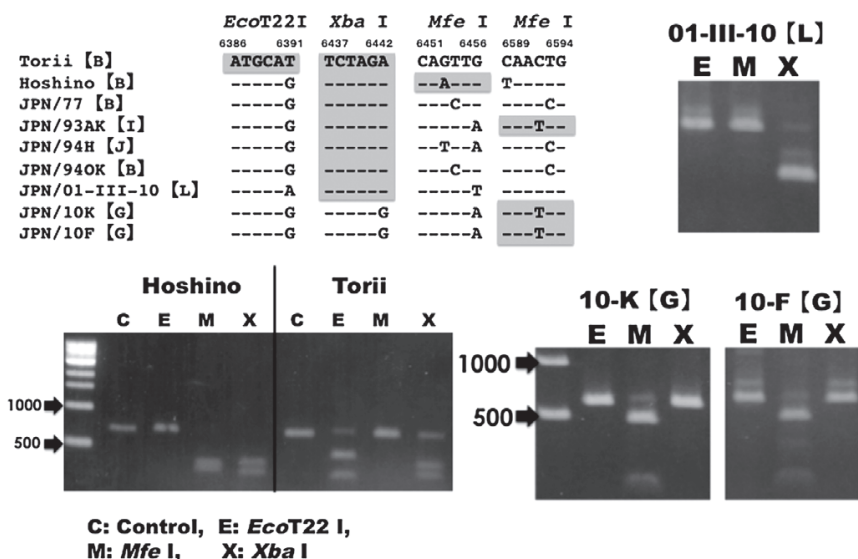
<特集関連情報>

ムンプスの病原診断とワクチン株・野生株との鑑別

ムンプスウイルスは流行性耳下腺の原因ウイルスであり無菌性髄膜炎、脳炎、膵炎、辜丸炎、難聴と多彩な合併症をおこす。耳下腺炎は細菌感染、パラインフルエンザ、エンテロウイルス感染によっても出現することから病原診断が必要とされる。病原診断に関して臨床現場では血清診断が用いられ、なかでも酵素抗体法(EIA)、特に単一血清で診断可能であるIgM EIA抗体を測定することが多い。しかしながら、ムンプスの再感染は意外と多く存在し、単一の血清学的診断では見逃す危険性がある¹⁾。病原診断としては咽頭ぬぐい液、髄液を対象にウイルス分離が基本となり、検体の輸送状況にもよるがVero細胞を用いて50～60%の分離率である。遺伝子検査法ではRT-PCR, real-time PCR法が実施されており、ムンプスウイルスの遺伝子型解析にはsmall hydrophobic (SH) 遺伝子領域がきめられておりPCRの増幅ターゲットとなっている²⁾。通常のRT-nested PCRは時間がかかり、real-time PCRは普及してきたとはいっても機器は高価である。我々の研究室では、簡便で特異性の高い遺伝子増幅法としてloop-mediated isothermal amplification (LAMP)法を用いてムンプスウイルスのhemagglutinin-neuraminidase領域にLAMPプライマーを設定し臨床検体の検索を行ってきた³⁾。ウイルス分離法より検出感度が高く、RT-nested PCRと同等、それ以上の感度であることを報告している^{1,3)}。プライマーセットは研究用試薬として市販されている。

1970年代からムンプスワクチン研究班が組織され、メーカーともに開発研究が始まり、生ワクチンは1981年に市販された。1989年から占部株が統一株MMRとして使用されたが無菌性髄膜炎の頻度が高く、次いで各社の自社株が使用された。各社の独自株MMRワクチンでも副反応の頻度は変わらず、1993年にはMMRは中止となった。その原因はいまだに不明であるが、各社自社株のなかで占部株を含む自社株では無菌性髄膜炎の頻度が低く、統一株では認可されていない継代歴のウイルスを混入していたことから占部株は製造中止となり、現在は、鳥居株(武田薬品工業)と星野株(北里第一三共ワクチン)の2株が使用されている⁴⁾。ムンプスワクチンは任意接種のままであり、接種率は40%未満と推定され、いまだにムンプスの流行は数年ごとに大きな流行を繰り返している。ムンプス自然感染では1～2%が無菌性髄膜炎で入院し、難聴も1,000例に1例認められ、従来の報告頻度より高いことが報告され、一方、ワクチン接種後の副反応として耳下腺腫脹は2～3%、無菌性髄膜炎は2,000～3,000接種に1例の頻度であることからワクチン接種のメリットは明らかである⁵⁾。

図1. ムンプスワクチン株（鳥居・星野）と野生流行株との鑑別



わが国の流行株 (genotypes B, I, J, G, L) のSH領域内の塩基配列の差と特異的な制限酵素部位を網かけで示した。SH領域のPCRを行いEcoT22 I (E), Mfe I (M), Xba I (X) 処理後電気泳動を行った。

表1. ムンプス星野株接種後の副反応の出現頻度 (出荷本数350万ドース: 1994-2010)

合併症	自然感染	ワクチン接種後 (350万ドース)
急性耳下腺炎	70%	2-3%*
中枢神経合併症		
脳炎、脳症	1/5,000-6,000	5 (1: enterovirus)
無菌性髄膜炎	1-2%	223**
ADEM		3 (1: enterovirus)
難聴	1/1,5000 (1/1,000)	4
睾丸炎	25%	15***
卵巣炎	5%	
肺炎	4%	2
その他		ITP: 1 アレルギー性紫斑病: 1

*: ワクチン接種後の耳下腺炎症例からNPSを117例から採取し89検体がPCR陽性、そのうち64検体がワクチン株、25株が野生株。
 **: 無菌性髄膜炎の髄液85検体中66件がPCR陽性で58検体がワクチン株、8株は野生株
 ***: 睾丸炎の患児のうち3例からNPSを検査し1例がワクチン株、2例が野生株

野生株のムンプスウイルスはlarge plaqueを示し、一方、ワクチン株はsmall plaqueであることが知られていた。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎から分離されたウイルスはlarge plaqueを示したことから野生株の感染によるものと考えられてきた。しかし、こうした分離株の遺伝子検索が可能になってくると、これらの症例もワクチン株に由来する副反応とわかってきた。しかしながら、幼稚園や保育所でムンプスの流行が起こるとワクチンを接種する子供たちが増えるため、潜伏期間にワクチン接種が重なりワクチン接種後の副反応かのように発症する。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎、耳下腺炎について野生株とワクチン株との鑑別が必要となる。

現在、ムンプスウイルスは可変領域のSH領域の遺伝子配列から12の遺伝子型に分類されている。外国のワクチン Jeryl-Lynn 株は genotype A に属し、わが国

のワクチン株は1960~70年代に分離された土着のウイルスから弱毒化されており genotype B に属している^{6,7)}。日本の野生流行株は1990年までは genotype B, 1990~2000年は genotype J, 2000年以降は世界中の流行株と一致する genotype G が流行し、地域的に散発的に genotype I, L の流行が認められた⁶⁾。PCR産物の塩基配列を決定することでワクチン株か野生株か鑑別できるが、手間がかかることから簡便な鑑別法が望まれてきた。SH領域にプライマーを設定し584塩基を増幅し、塩基配列を決定し、ワクチン株と野生株を鑑別できる制限酵素部位を検討し図1に示した。鳥居株の6391位の塩基はT、星野株は6453位がAであることが特異的な塩基で、それぞれEcoT22 I, Mfe I 制限酵素部位にあたる。ワクチン株と野生流行株 (B, I, J, L) ではXba I 部位が存在し、genotype G ではXba I 部位が消失し6592位の塩基配列の変異によりMfe I

部位が新たに出現している。PCR産物の制限酵素処理後の電気泳動パターンを前ページ図1に示した。星野株は*Mfe* Iで313bpと271bpに切断され、鳥居株は*Eco*T22 Iで332bpと252bpに切断される。主流行野生株の切断パターンは2パターンに分類される。Genotype B, J, Lは*Eco*T22 I, *Mfe* Iでは切断されずに*Xba* Iで299bp, 285bpに切断される。Genotype Gでは*Xba* I部位が消失し、*Mfe* Iにより451bpと133bpに切断される。*Eco*T22 I, *Mfe* I, *Xba* Iの制限酵素を用いてワクチン株と野生株が鑑別できる⁷⁾。

1994年以降星野株ムンプスワクチンは350万ドースが出荷され、市販後調査に報告された副反応をまとめて自然感染の合併症の出現頻度を比較して前ページ表1に示した。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は223例報告され、85例の検索が依頼され、66例がPCR陽性で58例がワクチン株、8例が野生株と判定された⁷⁾。耳下腺炎、睾丸炎も同様に野生株の感染例が紛れ込んでくる。また、エンテロウイルスの流行期には紛れ込みが認められ、病原診断を確実に行うことが必要である。

参考文献

- 1) Yoshida N, *et al.*, J Med Virol 80: 517-523, 2008
- 2) Jin L, *et al.*, Arch Virol 150: 1903-1909, 2005
- 3) Okafuji T, *et al.*, J Clin Microbiol 43: 1625-1631, 2005
- 4) 加藤 篤, 臨床とウイルス 34: 261-270, 2006
- 5) Nagai T, *et al.*, Vaccine 25: 2742-2747, 2007
- 6) Inou Y, *et al.*, J Med Virol 73: 97-104, 2004
- 7) Sawada A, *et al.*, J Infect Chemother 19: 480-485, 2013

北里生命科学研究所 中山哲夫

<特集関連情報>

ムンプスウイルスの新たな分類基準と国内流行状況

おたふくかぜ（流行性耳下腺炎）の原因ウイルスであるムンプスウイルスは、モノネガウイルス目パラミクソウイルス科パラミクソウイルス亜科ルブラウイルス属に分類されるエンベロープウイルスである。ムンプスウイルスのゲノムは、NP, V/P, M, F, SH, HN, Lの7つの遺伝子から構成される（次ページ図1a）。これらの遺伝子のうち最も小さいSH (small hydrophobic) 遺伝子 (316塩基) は最も多型性に富んでいることから、この領域の塩基配列を元にしたムンプスウイルスの分類が行われてきた。2005年にはWHOのLabNet Meetingのメンバーが中心となり統一的な分類基準が提案された¹⁾。その後のデータの蓄積からこの基準にそぐわない分類例が散見されるようになり²⁾、2012年に新たな分類基準が再提案されている³⁾。新基準では、新規の遺伝子型を決定する際にはSH遺伝子に基

づく解析に加え、より遺伝的安定性の高いHN遺伝子による解析結果を考慮することが加えられた。また、一部の遺伝子型の再区分が提案された。新基準ではムンプスウイルスの遺伝子型はA～Nまでの12群に分類され、従来のEはCに、MはKに再分類され、EとMは欠番とされた。旧基準では遺伝子型が未定であったワクチン株 Leningrad-3株とその派生株 Leningrad-Zagreb株がNに分類されている。ちなみに国産のワクチン株はいずれもB、海外のワクチン株ではJeryl-Lynn株と、その派生株 RIT-4385株はAである。また、株の命名法についても新たな提案がされた。しかし、新しい分類基準では、EとMを無くす一方で、系統学的に近接したDとKを異なる遺伝子型として残すという矛盾点も残された。

わが国では1993年4月にMMR（麻しん・おたふくかぜ・風しん3種混合）ワクチンの定期接種が中止されて以降、任意接種用として用いられているおたふくかぜ単味ワクチンの接種率は20%以下と低迷し、国内におけるおたふくかぜの流行はいまだに制御できていない。MMRワクチンによる2回の定期接種が定着し、おたふくかぜの発生件数が激減した他の先進諸国とはまったく異なる状況にある。こうした現状を反映して、日本国内では相変わらず4、5年ごとに全国的なおたふくかぜの流行が繰り返されている。しかし、流行をその原因となるウイルスの側から眺めてみると、流行するウイルスは一様ではないことが分かる。

我々は国内におけるムンプスウイルス流行の実態を把握するため、1986～2012年にかけて山形県 (47株)、三重県 (201株)、岡山県 (16株) および横浜市内 (6株) で分離されたムンプスウイルスについて分子系統学的解析を行い、国内で流行する遺伝子型の経年変化を解析した (次ページ図1b)。その結果、1980年代はBのみが流行していたのに対し、1990年代 (1993～1998年) になって新たにJがBと拮抗する状態で流行していたことが判明した。それが1999年になると、突然GとLに取って代われ、2000年以降はGのみが流行の主体を占めるようになっていた。それ以降Gの流行は現在まで継続している。このG型ウイルスはさらに2つの系統に分類され、一方 (以下Gw) は主に三重県、岡山県などの西日本で流行しているのに対し、他方 (以下Ge) は首都圏を含む東日本で主に流行していることがあきらかとなった。しかし、GwとGeの流行域は必ずしも固定的ではなく、年によって首都圏でGwが流行したり、西日本でGeが流行したりと、一方から他方へと入れ替わる場合もあることが分かった。いずれにしても2000年以降の国内流行株はこれら2つの系統によって占められていることは明らかである。また、これらの系統は欧米でアウトブレイクを繰り返しているG型ウイルスとは系統学的にやや異なっており、その由来は現時点では不明である。

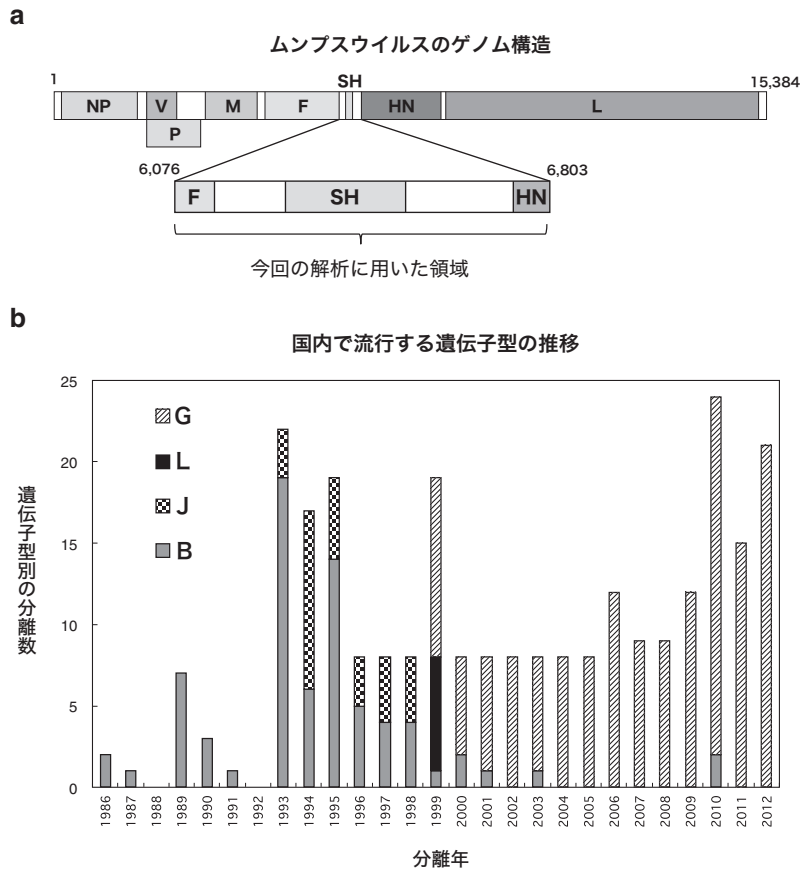


図1. ムンプスウイルスのゲノム構造と国内で流行する遺伝子型の推移

a; 図では遺伝子型同定の際RT-PCRで増幅する領域を示している。
 b; グラフは今回解析した分離株の実数を分離年と遺伝子型別で示した。

また、1990年代まで流行の主流を占め、日本固有の遺伝子型と考えられるBにも2つの系統が存在する。その一方(以下B1)には占部株を除くすべての国産ワクチン株が含まれる。他方、今回解析した1986年以降の分離株はすべて別の系統(以下B2)に分類された。ワクチン株の親株はすべて1960年代~1970年代初頭に分離されており、ワクチン株のほとんどはB1系統に含まれる。しかし、同時期に分離された占部株はもう一方のB2の系統に含まれることから、これら2つの系統はその当時から並行して国内に流行していたと考えられる。しかし、1980年代以降はもっぱらB2系統のみが流行の主流を占めていると考えられる。今回の解析に限らず、これまで国立感染症研究所で同定した1980年代以降のB型分離株はすべてB2に分類された。

このように遺伝子型を調べることにより、ムンプスウイルスの流行の動態をより詳細に把握することが可能となる。また、ワクチンによる副反応例を確定する上でも遺伝子型別同定は必須である。今後、日本においてもムンプスワクチンが定期接種化され、おたふくかぜ流行の制御が可能になった段階においては、散发例が輸入例であるか国内流行株であるかの同定が重要になる。そのためには全国的なムンプスウイルスの

サーベイランス網を構築することが必須である。我々はその準備段階として、全国の小児科定点や地方衛生研究所から候補を募り、ネットワーク作りを始めたいと考えている。

最後に、多数の分離株を分与頂いた国立病院機構三重病院の庵原俊昭先生、すずかこどもクリニックの渡辺正博先生、落合小児科医院の落合仁先生、水島中央病院の名木田章先生、国立病院機構仙台医療センターの西村秀一先生、木須友子先生の諸先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Jin L, *et al.*, Arch Virol 150: 1903-1909, 2005
- 2) Kidokoro M, *et al.*, J Clin Microbiol 49: 1917-1925, 2011
- 3) WHO, WER 87: 217-224, 2012

国立感染症研究所ウイルス第三部
木所 稔 竹田 誠

訂正のお詫びとお願い

IASR Vol. 34, No. 1 掲載記事に誤りがありました。下記のように訂正をお願いいたします。
 p.8 表1 一番下の行の渡航先:
 誤: 中国 正: 米国

<特集関連情報>

横浜市で同定されたムンプスウイルスの分子疫学的解析

横浜市衛生研究所では、所轄管内におけるムンプスウイルス (MuV) 流行の実態を把握することを目的にして、感染症発生动向調査のために医療機関より病因ウイルスの探索を依頼された臨床材料について MuV の同定を試みた。その結果、1999～2012年までの14年間に流行性耳下腺炎や無菌性髄膜炎などと診断された患者の検体から、18例の MuV を同定した (表1)。18例の内訳は、耳下腺炎などの患者14例 (検体: 咽頭ぬぐい液) と無菌性髄膜炎患者4例 (検体: 髄液) である。このうち14例 (咽頭ぬぐい液13例, 髄液1例) は Vero 細胞でウイルスが分離され、かつ抗血清で同定された。しかし、残り4例 (咽頭ぬぐい液1例, 髄液3例) は、ウイルス分離できなかったため、直接検体より MuV の small hydrophobic (SH) 遺伝子領域を PCR で増幅し同定した。なお2010年までの17例についての詳細はすでに報告した¹⁾。

MuV の遺伝子型は、2012年に WHO により提唱された新基準²⁾により、SH 遺伝子の塩基配列により A～N (ただし E と M を除く) の遺伝子型に分類されている。そこで18例の SH 領域316bp の遺伝子を調べ、WHO の標準株に従って系統樹を作成し分類した。その結果、検出された遺伝子型は B 型 (3例), G 型 (13例), L 型 (2例) の3種類であった (表1)。遺伝子型 B の横浜株3例は、2000年株が標準株 MuVi/Himeji. JPN/24.00 と8塩基違いの相同性を示し、2004年株と2007年株は、それぞれワクチン株の星野株と鳥居株に一致した。遺伝子型 G の横浜株13例と標準株 MuVi/Gloucester. GBR/32.96 を比較したところ、さらに2つの遺伝子型 (2000-06年型と2010-12年型) に細分類さ

れた (次ページ表2)。2000-06年型は5-6塩基置換であるのに対して、2010-12年型は9-10塩基が変異していた。横浜2000-06年型は、GenBank に登録されている2000年以降日本国内で流行した多くの G 型に一致、または高い相同性を示したのに対し、2010-12年型は2010年のハワイ・グアム株に近似しており、2塩基が異なるのみであった。遺伝子型 L の横浜株2例は、1999年株は標準株 MuVi/Tokyo. JPN/6.01 と1塩基違い、2000年株はこの標準株と完全に一致した。

Vero 細胞で分離された14例 (B 型1例: 2000年株, G 型11例: 2000-06年型7例, 2010-12年型4例, L 型2例) については、hemagglutinin-neuraminidase (HN) 領域1,749bp の塩基配列を調べ、より詳細な解析を行った。HN は、ウイルス感染に重要な役割を担うウイルスの主要表面蛋白質である。14例の横浜株の HN 領域の遺伝子配列から標準株をもとに系統樹を作成したところ、いずれも SH 領域で分類した系統樹と同じ結果になった¹⁾。B 型の1例は標準株と比較して35塩基置換、L 型の2例は3-4塩基置換がみられた。2つの亜型に細分類された G 型の11例は、標準株 MuVi/Gloucester. GBR/32.96 と比較して2000-06年型は10-18塩基置換 (予測アミノ酸変異2-5) であるのに対して、2010-12年型は20-22塩基置換 (予測アミノ酸変異5-7) であった (次ページ表2)。標準株と比較して、B 型 (2000年株) と13例すべての G 型の横浜株に SH および HN 領域で予測アミノ酸変異がみられた。SH 領域のアミノ酸変異は、この領域の機能が解明されていないためその意義は不明であるが、HN 領域に存在する糖鎖付加部位や中和領域にアミノ酸変異が散見された¹⁾。

今回の調査により、陽性検体は18例のみであったが、横浜では2000年以後に遺伝子型 G が流行し、それが2012年現在まで継続していること、その配列から2000-06年型と2010-12年型に細分類されることが確認

表1. 横浜市で1999～2012年にムンプスウイルスが分離された検体の種類と採取年月、および患者情報

No.	Strain	検体	採取年月	性別	年齢 (歳)	診断名	ワクチン歴	遺伝子型
1	MuVi/Yokohama. JPN/38.99	咽頭ぬぐい液	1999年 9月	男	4	ムンプス	不明	L
2	MuVi/Yokohama. JPN/19.00	咽頭ぬぐい液	2000年 5月	女	5	頸部リンパ腺炎	不明	G
3	MuVi/Yokohama. JPN/25.00	咽頭ぬぐい液	2000年 6月	女	9	ムンプス	不明	B
4	MuVi/Yokohama. JPN/42.00	咽頭ぬぐい液	2000年10月	男	3	ムンプス	不明	L
5	MuVi/Yokohama. JPN/ 4.01	咽頭ぬぐい液	2001年 1月	男	不明	ムンプス	不明	G
6	MuVi/Yokohama. JPN/15.02	咽頭ぬぐい液	2002年 4月	男	<1	上気道炎	不明	G
7	MuVi/Yokohama. JPN/28.02	咽頭ぬぐい液	2002年 7月	女	7	ムンプス	不明	G
8	MuVi/Yokohama. JPN/33.02	咽頭ぬぐい液	2002年 8月	女	3	ムンプス	不明	G
9	MuVs/Yokohama. JPN/39.04	髄液	2004年10月	男	3	無菌性髄膜炎	不明	B
10	MuVi/Yokohama. JPN/38.05	咽頭ぬぐい液	2005年 9月	男	3	ムンプス	不明	G
11	MuVs/Yokohama. JPN/44.05	髄液	2005年11月	男	8	無菌性髄膜炎	有	G
12	MuVi/Yokohama. JPN/29.06	髄液	2006年 7月	女	6	ムンプス, 無菌性髄膜炎	不明	G
13	MuVs/Yokohama. JPN/27.07	髄液	2007年 7月	男	1	無菌性髄膜炎	不明	B
14	MuVs/Yokohama. JPN/35.10	咽頭ぬぐい液	2010年 9月	男	11	耳下腺炎	有	G
15	MuVi/Yokohama. JPN/37.10	咽頭ぬぐい液	2010年 9月	男	12	耳下腺炎	有	G
16	MuVi/Yokohama. JPN/45.10	咽頭ぬぐい液	2010年11月	男	6	ムンプス	不明	G
17	MuVi/Yokohama. JPN/52.10	咽頭ぬぐい液	2010年12月	女	8	ムンプス	無	G
18	MuVi/Yokohama. JPN/19.12	咽頭ぬぐい液	2012年 5月	男	7	耳下腺炎	有	G

表2. ムンプスの遺伝子型Gの標準株MuVi/Gloucester.GBR/32.96と横浜株のSH領域の塩基の比較とHN領域のアミノ酸の比較

strain	SH 領域 (316塩基, 57 アミノ酸)														HN 領域 (1749塩基, 582 アミノ酸)																				
	標準株と異なる塩基の番号と種類														標準株と異なるアミノ酸の番号と種類																				
	43	68	71	134	136	143	144	146	149	160	166	193	220	232	247	279	280	291	塩基置換数	2	12	21	36	46	75	254	265	287	336	433	444	499	532	568	アミノ酸置換数
年 MuVi/Gloucester.GBR/32.96	G	T	G	C	T	C	A	T	T	C	G	T	T	T	T	G	T	6	E	N	I	L	I	A	T	V	S	V	S	M	S	V	G	3	
MuVi/Yokohama.JPN/19.00	.	.	.	T	C	.	.	C	.	T	.	A	.	.	.	A	.	6	13	.	S	I	.	L	.	.	3	
MuVi/Yokohama.JPN/4.01	.	.	.	T	C	.	.	C	.	T	.	A	5	13	.	S	I	.	P	.	I	.	5	
MuVi/Yokohama.JPN/15.02	.	.	.	T	C	T	.	C	.	T	.	A	6	15	.	S	.	.	.	L	.	.	.	I	3	
MuVi/Yokohama.JPN/28.02	.	.	.	T	C	T	.	C	.	T	.	A	6	10	.	S	I	2	
MuVi/Yokohama.JPN/33.02	.	.	.	T	C	.	.	C	.	T	.	A	C	6	11	.	S	.	M	I	3	
MuVi/Yokohama.JPN/38.05	.	.	.	T	C	.	.	C	.	T	.	A	C	6	18	.	S	.	M	I	.	I	.	.	4	
MuVs/Yokohama.JPN/44.05	.	.	.	T	C	T	.	C	.	T	.	A	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MuVi/Yokohama.JPN/29.06	.	.	.	T	C	.	.	C	.	T	.	A	C	6	13	.	S	.	M	L	4	
MuVs/Yokohama.JPN/35.10	.	C	A	T	.	.	G	C	C	.	A	.	.	C	C	.	C	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
MuVi/Yokohama.JPN/37.10	.	C	A	T	.	.	G	C	C	.	A	.	.	C	C	.	C	10	21	.	S	S	.	V	.	T	I	.	.	I	.	.	.	6	
MuVi/Yokohama.JPN/45.10	A	C	A	T	.	.	G	C	C	.	A	.	.	C	.	.	C	10	20	G	S	S	.	V	.	I	.	.	I	6	
MuVi/Yokohama.JPN/52.10	.	C	A	T	.	.	G	C	C	.	A	.	.	C	.	C	C	10	20	.	S	S	.	V	.	I	.	.	I	5	
MuVi/Yokohama.JPN/18.12	.	C	A	T	.	.	G	C	C	.	A	.	.	C	.	.	C	9	22	.	S	S	.	V	.	T	I	.	.	I	.	.	.	A	7

された。また、4例の無菌性髄膜炎患者のうち2例からワクチン株が同定されたことは、遺伝子検査の重要性を意味している。この2例のワクチン接種歴は不明であったためワクチンによるものと結論づけることは難しいが、その可能性を懸念するものである。横浜市内で流行しているMuVの実態をより詳細に把握するために、継続的に検査を実施しウイルスの動向やMuVの遺伝子型を理解することが公衆衛生上意味のあることと考える。

参考文献

- 1) Momoki TS, Jpn J Infect Dis 66: 226-231, 2013
- 2) WHO, WER 87: 217-224, 2012

横浜市衛生研究所

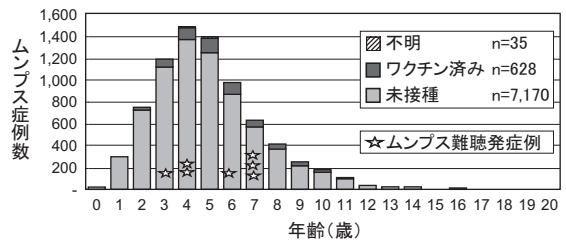
百木智子 七種美和子 川上千春
宇宿秀三 森田昌弘 水野哲宏

<特集関連情報>

小児科からみたムンプス難聴について

ムンプス後の難聴の発生頻度は、従来1.5万人に1人程度の極めてまれなものとされていた。しかしこの根拠となる研究ではムンプス患者数を地域の人口の半数¹⁾、あるいは地域の小学生総数の86%²⁾とした推計値を用いてムンプス難聴と診断された患者数の比率を計算したものであり、決して信頼に足るものではない。前向き調査はわずかにVuori³⁾が軍人のムンプス患者298例の聴力を精査した報告のみであり、このうち高

図1. 年齢分布とムンプスワクチンの既往



度の難聴は1例のみ発見されていた。

小児に対する前向き調査は石丸⁴⁾が試みているが、症例数が少なく、3歳以上の365例のムンプス患者で聴覚スクリーニングを行った中には難聴を認めたものはなかった。

世界的にはムンプスはすでにワクチンの徹底によりほぼ制圧された疾患であり、いまだにムンプス難聴患者が発生し続けている日本の状況が異常なことは、Plotkin⁵⁾が述べているとおりである。これまで多くの小児科はムンプス難聴が極めてまれなものであり、万一発症しても片側のみの失聴で大きな問題がないと学び、信じていたため、ムンプスがワクチンによって防ぐべき危険な疾患であることを患者さんに伝えてこなかった。一方でMMRワクチンによる副反応が問題となったことから、定期接種に認定されていないおたふくかぜワクチンの接種に消極的な医師は珍しくない。

われわれ近畿外来小児科学研究グループは、ムンプス難聴の発生頻度を知ること、および調査を通じて広くこの疾患を啓発することを目的として、2004~2006

表1. ムンプス難聴発症例の一覧

症例*	年齢	性別	難聴発見	難聴側	ムンプス抗体価 IgM (EIA)	めまい	治療	診断 (予後)
1	7歳1ヵ月	男	第3病日 指擦り法	左	8.04	-	ステロイド、ATP	ムンプス難聴 (改善なし)
2	6歳7ヵ月	女	第1病日 指擦り法	右	11.2	-	ステロイド	ムンプス難聴 (一時は左側も聴力低下)
3	3歳8ヵ月	男	第5病日 指擦り法	左	+	+	ステロイド、ビタミンB12	左感音性難聴 (改善なし: ABR無反応)
4	7歳5ヵ月	男	第30病日** オーディオメーター	左	12.99	-	なし	ムンプスによる左高度難聴 (改善なし)
5	4歳10ヵ月	女	第36病日 電話応答	左	+	-	不明	ムンプス難聴 (改善なし)
6	4歳7ヵ月	男	第1病日 指擦り法	右	+	-	ステロイド	ムンプス難聴 (聴力低下50-70dB)
7	7歳1ヵ月	男	第4病日 指擦り法	左	12.6	+	なし	左完全ろう (改善なし)

*7例ともワクチン未接種 **聴力低下は第3病日よりみられたが、見逃されていた

年の3年間、小児科診療所を中心とする40施設のグループ研究でムンプス難聴の前向き調査を行った⁶⁾。その結果、20歳以下のムンプス患者7,400名中ムンプス難聴の発症が7名確認された(前ページ図1 & 表1)。発生頻度は1,000例に1例(95%信頼区間: 1/549~1/3,128)であった。調査を行う中で、子どもだけではなく母親がムンプスに感染してムンプス難聴を発症した事例もあった。感染症発生動向調査ではムンプスは全数調査ではなく小児科定点からの報告集計のため、成人例の多くは把握されていない。確かにムンプスの好発年齢は3~6歳を中心とする小児だが、20~40代の成人でも発症ピークがあり、ムンプス難聴も同様に親世代の成人で発生していることを、多屋⁷⁾や川島⁸⁾は報告している。

ムンプス難聴は多くが片側性で、健側の耳が聴覚を補うとされており、確かに小児では片側ろうであつても本人も周囲も発症に気づいていないことが珍しくない。成人のほうが耳鳴りやめまいを伴うことが多く、難聴に関する自覚も強い。我々の研究でも7例の小児例のなかでは嘔吐・めまいを伴ったものは2例のみで、その他は全身状態も良好で、髄膜炎の合併もない通常の経過のムンプスであり、片耳ごとの聴覚チェックで初めて難聴が判明した。さらには聴覚チェックで難聴が疑われても、ふざけているだけだろうと保護者が思っていた例も2例あった。こうした小児では直ちに生活に支障をきたすものではないが、音の方向が把握できないこと、騒がしい中での聞き取りが困難で、ちょっとしたおしゃべりについていけないことなどからその後人間関係にストレスを感じる患者は多い。成人発症の方では離職を余儀なくされることも珍しくない。さらには残された側の聴覚が失われることに多くの患者さんは強い不安を抱えており、医者側の「高度難聴ではあるが片側だから問題はない」との理解と実情は大きく乖離している⁹⁾。

ムンプス難聴は届出疾患でもなく、現在有効な治療法もないため受診の必要がないと告げられている患者さんが多いため、正確な患者数は不明である。小児科と耳鼻科の複数科にまたがることから、難聴を発症した患者さんが耳鼻科に受診するのみで小児科医には告げず、小児科医がムンプスと診断した患者さんがその後難聴になったことを知らずにいることもある。外見上障害は判らず、通常の世界を送っているため、マスコミで病気を訴えられる方がなかなか居られないことも、世間の認知度が低い一因と思われる。しかし日本のムンプス流行状況からは年間に700~2,300人のムンプス難聴患者が発生し、その一部は両側性難聴と考えられる。

ワクチン接種の選択に関しては各々が判断するとしても、ムンプス難聴という重大な合併症があることは広く国民に啓発すべき重大なことと考える。

参考文献

- 1) Everberg G, Acta Otolaryngol 48: 397-403, 1957
- 2) 西岡出雄, 他, 日本耳鼻咽喉科学会会報 88: 1647-1651, 1985
- 3) Vuori M, *et al.*, Acta Otolaryngol 55: 231-236, 1962
- 4) 石丸啓郎, 小児科診療 51: 1421-1427, 1988
- 5) Plotkin SA, Pediatr Infect Dis J 28: 176, 2009
- 6) Hashimoto H, *et al.*, Pediatr Infect Dis J 28: 173-175, 2009
- 7) 多屋馨子ら, 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘, 流行性耳下腺炎, 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究(研究代表者: 岡部信彦)」, 平成18年度分担研究報告書: p45-49, 2006
- 8) 川島慶之, 第48回日本聴覚医学会一般演題発表, AUDIOLOGY JAPAN 47 (2), 2004
- 9) ムンプス難聴にかかった方および子どもたちの保護者からのメール 2007年8月(完成版) 近畿外来小児科学研究グループ 橋本裕美
<http://www.reasoning.org/~clinic/mumps/patientv.pdf>

橋本こどもクリニック 橋本裕美

<特集関連情報>

ムンプス難聴と聴覚補償

小児耳鼻咽喉科医が、ムンプス(流行性耳下腺炎)の流行を実感するのは、「ムンプス難聴」の子どもを診療した時である。一側性高度感音難聴(または一側ろう)の子どもを一人、「ムンプス難聴」と診断すると、間もなく一人、また一人、とムンプス難聴の子どもが来院する。また、ムンプス難聴の疑い例を何人も診るのは、11~12月である。この時期は、就学前健康診断を受け、「耳の間こえの精密検査」を受けてくるように小学校から言われ「難聴疑い、一側高度難聴で精査依頼」の子ども達が受診するのである。

ここでは、小児耳鼻咽喉科診療に従事し、ムンプス難聴の診療に携わってきた経験を含め、ムンプス難聴について述べたい。

1. ムンプス難聴の診療

就学前の子どもで一側性高度感音難聴児が受診した場合、先天性なのか、後天性なのか、さらに原因はなにかを考える。

発症時期については、新生児聴覚スクリーニングを受けた子どもで、スクリーニング結果がrefer(要精査)と指摘されていなければ、概ね出生時は聴覚正常であり、後天性の可能性が高いと考えられる。近年は、新生児の60~70%程度が出生後1週間以内に新生児聴覚スクリーニングを受けている。すなわち、出生時

表1. 後天性感音難聴の原因

・ ムンプス
・ 急性感音難聴(突発性難聴)
・ 低酸素脳症後遺症
・ 長期呼吸器管理
・ 髄膜炎後遺症
・ 薬剤性(アミノ配糖体抗菌薬、抗がん剤など)
・ 音響外傷/騒音性難聴
・ 頭部外傷

のスクリーニングで両耳の聴力がpass(通過)している場合は概ね正常であったと判断できる。もし、一側でもreferという結果ができれば、乳児期に聴力の精密検査を受けているはずであり、聴覚が正常かどうか、異常があれば原因検索など何らかの診療がなされているはずである。新生児聴覚スクリーニングを受けていない小児では、発見された難聴が先天性か後天性かを判断するのは、胎生期や周産期の異常の有無、CT等の画像診断などによる。

新生児期に聴覚障害はなく、後天性に感音難聴が生じる疾患はさほど多くはない。表1に後天性の感音難聴の原因を示した。表1のムンプスと突発性難聴以外の状況は「難聴ハイリスク群」と考えられ、通常は担当医から聴覚精査を依頼される病態である。

そのような既往がなく、就学前診断で「難聴の疑い」があり、かつ、精密聴覚検査で「一側高度感音難聴、あるいは一側ろう」と診断した場合、先天性ではないこと(内耳奇形などが無いこと)、髄膜炎などの既往がないことを確認する。先天性でない場合、原因の多くは「ムンプスによる高度感音難聴」である。

保護者からすると、「なにも症状がないし、本人にも聞こえが悪いという自覚がない」のに、突然「一側高度感音難聴」や「一側ろう」と診断され、かつ、治らないことを告げられ、絶望の淵に立たされる思いをする。しかも、それは「ワクチンで予防できる唯一の後天性感音難聴である」ことを知った際には、後悔と保護者としての責務にさいなまれることになる。

ムンプス難聴の特徴を表2に示した。ムンプスの合併症として一側性難聴があっても年少児は自覚しにくく、その訴えもほとんどなく、また周囲の大人も気がつきにくい。そのため、発見が遅れ就学前健診で指摘されることが多くなる。なお、感音難聴とは、内耳あるいは内耳よりも中枢側の聴覚路の障害により生じた難聴で、中耳炎など中耳や外耳の疾患による伝音性難聴と明確に区別される。ムンプス難聴は血行性にウイルスが内耳に感染することにより生じるとされる¹⁾。

2. ムンプス難聴の頻度

小児耳鼻咽喉科の診療に20年以上携わっていると、ムンプス難聴は少なくとも一つの小学校に一人か二人ぐらゐは存在するように思われる。小児科の20~30年前の教科書では、1:15,000(新小児医学体系1981, 中山書店), 1:18,000(小児疾患診療のための病態生理

表2. ムンプス難聴の特徴

・ 耳下腺あるいは顎下腺腫脹の4日前から18日以内に発症する
・ 急性発症で平衡機能障害(めまい)を伴うことがある
・ 感音難聴であり、治療の効果が認められない
・ 難聴の程度は高度感音難聴あるいはろうである
・ ほとんどが一側性であるが、稀に両側性も発症する
・ 一側性難聴では日常生活に支障をきたさないため、年少児ではムンプス罹患後に、難聴に気づかれずに経過することが多い

注:両側性高度感音難聴が発症した場合は、すみやかに補聴器や人工内耳などによる聴覚補償を行う。とくに言語習得完了(中学生)以前の発症では、言語習得のために言語指導がきわめて重要で、難聴発症後、すぐにも言語聴覚士などが介入し言語指導を行う。

1997, 東京医学社), 0.4%(外来小児科学1993, 東京医学社)と記載されており、まれな合併症ととらえられている。

しかし、耳鼻咽喉科医からの報告では1:184(石丸, 1988), 1:225(木村, 1991), 1:250(児玉, 1995), 1:553(村井, 1995), 1:294(青柳, 1996)と、小児科の教科書とは発生率に100倍近くの差が生じている。この差は、ムンプス難聴のほとんどが一側性難聴であり、年少児は訴えないために難聴に気がつかれないままに経過してしまうこと、難聴に気がついた時には原因不明の一側性難聴と診断される可能性が高いことなどが原因として挙げられる。

厚生労働科学研究・特定疾患研究事業より得られたムンプス難聴の疫学調査結果では、2001年に1年間の全国のムンプス難聴受療患者数は650人と推計された。2001年の推計人口を分母として計算した推定受療率は人口100万対5.1と述べられている²⁾。ただし、この受療率は発症率ではない。2001年に発症したムンプス患者を分母として比率を計算すれば、ムンプス罹患時の難聴発症率が算出できるはずである。同報告²⁾では「単一施設では100~500ムンプス罹患に対して1件の難聴発生」と述べている。この発生率は臨床現場の実感に近いものがある。

3. ムンプスによる両側性高度感音難聴について

今まで主として一側高度感音難聴について述べてきたが、頻度は少ないとはいえ、両側高度感音難聴が発症することがあり、これは子どもの人生に大きく影響を与える。音声や環境音などすべての音が耳から入ってこなくなるのである。言語習得前の子どもであれば、言語習得に多大な影響が生じる。耳から音声による言語の入力がなければ、小学校低学年以下の子どもは、それまで獲得していた言語をも喪失してしまふのである。

次ページ図1の聴力図³⁾は初診が6歳2カ月の男児のものである。耳下腺部が腫脹した6日後に、ふらつきがあり立てなくなった。同じころ口数が少なくなりほとんどしゃべらなくなった。後ろから呼んでも反応がなく、会話は成立せず、会話の内容とは全く筋道の異なる独語の状態であった。耳から音が聞こえてこないようだ、との訴えがあり、ムンプスによる両側高度感音難聴と診断した例である。

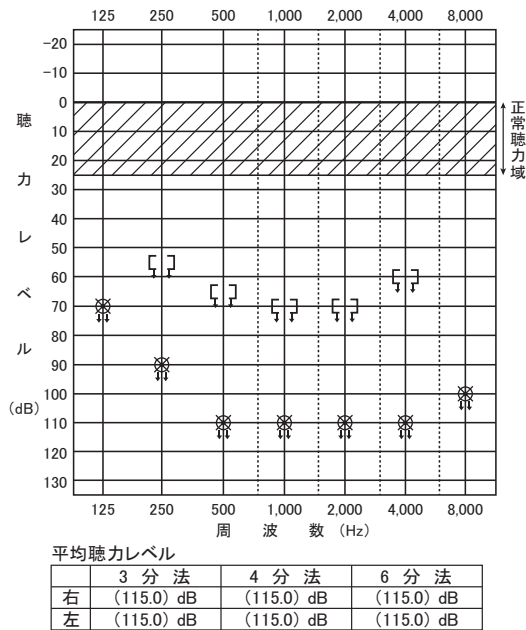


図1. ムンプスによる両側高度感音難聴(両側ろう)の純音聴力検査図

横軸は周波数(Hz)で音の高さを示し数値が高くなると高い音になる。縦軸は音の大きさ(dB)で数値が大きいほど大きな音になる。図は各周波数の最小可聴閾(聞こえた最小の音の大きさ)を示している。○は右の気導、×は左の気導を示し、[]は右の骨導、]は左の骨導を示している。正常聴力とは平均(500Hz、1,000Hz、2,000Hz)の聴覚閾値の平均をとる4分法の気導値が25dB以内である。[]、○×の下にIは聴覚検査機器で測定できる最大の音(たとえば1,000Hzの高さの音110dB)でも聞こえない場合の表示でスケールアウトという。症例は全周波数の聴力がスケールアウトであり、両側ろうの状態である。

この症例は就学前であり、急性発症の両側高度感音難聴であるために、なんのケアもしないでいると、今まで獲得した言語が失われていく。自身のフィードバックによる音声のコントロールもなくなり、発声自身も減少する。この症例では難聴の発症後はほとんどしゃべらなくなっていた。言語聴覚士が介入し、今まで通りに声を出すこと、話すことなどの指導を行っていった。

4. 聴覚補償・人工内耳

一側性高度感音難聴の場合は、言語の獲得や会話にはほとんど支障をきたさないため、聴覚補償を行うことはない。緊急に聴覚補償が必要なのは両側高度難聴の場合である。

上記症例では、人工内耳の適応と判断し、手術実施施設への紹介、手術への準備を行った。就学直前であったため、普通小学校への就学は困難と判断した。ろう学校入学を検討し、保護者や周囲には、両側高度感音難聴児への対応ができるよう、医療機関と教育機関が協力して支援を行った。

人工内耳を装用すると、聴覚を取り戻し、聴覚が正常になるかのような誤解を持ちやすい。ところが、人工内耳は内耳の蝸牛に電極を挿入し、音信号を電気信号に変えて聴覚中枢に伝える補助器具である。今まで聞こえていたように音声は音声のままに聴覚中枢に到達するのではない。人工内耳装用後は電気信号を音と

して認識するトレーニングが必要となる。音の聞こえのサポートにはなるが、聴覚が正常になるわけではない。人工内耳を装着しても、周囲は難聴児者としての対応をしていくことがきわめて重要となる。

人工内耳装着児や補聴器装用児に対する聞こえの支援のパンフレット⁴⁾が日本学校保健会から出されており、PDF ファイルでも得られるので、参考にしていただきたい。

参考文献

- 1) 福田 諭, よくわかる聴覚障害 難聴と耳鳴りのすべて, 小川 郁編, 201-202, 永井書店, 2010, 東京
- 2) 喜多村 健, 中島 務, IASR 24: 107-109, 2003
- 3) 工藤典代, ENTONI 69: 1-6, 2006
- 4) 聴力調整指導委員会編, 難聴児童生徒への聞こえの支援-補聴器・人工内耳を使っている児童生徒のために-, 財団法人日本学校保健会, 2004
<http://www.gakkohoken.jp/uploads/books/photos/a00035a4d8026657a6b6.pdf>

千葉県立保健医療大学
健康科学部栄養学科 工藤典代

<特集関連情報>

おたふくかぜの自然感染とワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生について

おたふくかぜは流行性耳下腺炎の通称で、パラミクスウイルス属のRNAウイルスであるムンプスウイルスの、通常、初感染による臨床像である。おたふくかぜに対して現在、ウイルス特異的な治療法はない。隔離などによる流行の拡大阻止には限界があるため、おたふくかぜの流行への対策はワクチンによる予防が中心になる。1977年にMMRワクチンが定期接種に導入された米国では、おたふくかぜの発生数は導入前に比べ97%も減少した。

おたふくかぜワクチンは弱毒生ワクチンであり、初代の野外ウイルスを細胞継代により弱毒化し、ニワトリ胚細胞で増殖して製造される。凍結乾燥製剤であり、1バイアル(0.5ml)あたり5,000TCID₅₀以上の力価を持つ。わが国では、1980年に阪大微研の占部株と北里研究所の星野株、1982年に武田の鳥居株、1985年に化血研の宮原株、1990年に千葉血清のNK-M46株が認可されている。諸般の事情により占部株は現在使用されず、NK-M46株も製造が中止され、残念なことに最近宮原株も出荷されていない。ワクチンによる免疫獲得は、補体添加中和法(CNT)で70~85%、ELISA法で85~95%程度とされる。しかしながら、いかに感度の高い方法で抗体獲得が良好でも、それは発病阻止を意味しない。HI法やCF法は感度が低く効果の判定に不向きとされるが、おたふくかぜワクチンは水痘ワクチンと同様に接種後罹患が比較的多く、HI法で

表. おたふくかぜの自然感染とワクチン接種に伴う髄膜炎の発生率

	おたふくかぜ	おたふくかぜワクチン接種後				合計
	自然感染*	鳥居	宮原	星野	不明	
例数	1,051	7,850	6,758	6,847	10	21,465
髄膜炎例数	13	5	2	3	0	10
髄膜炎発生率 (%)	13/1,051 1.24	5/7,850 0.06	2/6,758 0.03	3/6,847 0.04	0/10 0.00	10/21,465 0.05
髄液RT-PCR 陽性数	7	4	1	3	0	8
髄液RT-PCR 陽性率 (%)	7/1,051 0.67	4/7,850 0.05	1/6,758 0.01	3/6,847 0.04	0/10 0.00	8/21,465 0.04

* 髄液のRT-PCRは自然感染例13例のうち10例でのみ実施され、7例が陽性であった。ほかに、難聴が1例報告された。

検出できないレベルでは発症阻止効果が十分でない可能性がある。米国での耳下腺腫脹を伴う臨床的なおたふくかぜに対する予防効果は、Jeryl-Lynn 株あるいはその由来株を含む麻しんおたふくかぜ風疹3種混合(MMR)ワクチンを使用した以前の市販後調査で、1回接種で78~91%とされていた。ところが、その後の英国での同様の研究では、1回接種の有効率は64%、2回接種では88%であった。したがって現在では、米欧の大半でMMRワクチンによる2回接種が勧奨されている。わが国では現在も任意接種として継続して実施されているが、接種率は低く流行をコントロールするまでに至っていない。

おたふくかぜワクチンの副反応として最も多いのは、接種後3週間前後に発生する一過性の耳下腺腫脹で、100人に2~3人の頻度で見られる。筆者らは、耳下腺腫脹のない例でもワクチンの接種後にワクチンウイルスのゲノムを検出したが、ウイルス分離は陰性でワクチンウイルスが伝播する可能性はない。

おたふくかぜワクチンの接種後に最も問題になるのは、接種後3週間前後の無菌性髄膜炎の発生である。わが国では1989年にMMRワクチンが定期接種に導入されたが、副反応としての無菌性髄膜炎の発生が社会的な問題になり、1993年には事実上中止された。

髄膜炎はおたふくかぜの合併症として最も頻度が高く、またムンプスウイルスは小児の無菌性髄膜炎の起因ウイルスの大部分を占める。おたふくかぜを発症した全例に施行された髄液検査で異常値を示した者(laboratory meningitis)が60%以上との報告もあるが、実際に入院加療を要するような臨床的髄膜炎(clinical meningitis)の発生頻度は10%以下である。一方、ワクチン接種に伴う髄膜炎の発生頻度の調査は、MMRワクチンの統一株(933例に1例)と自社株の成績、および各社の市販後調査のデータがあるのみで、MMRワクチン中止後に現在も任意接種として使用されている単味ワクチンの、無菌性髄膜炎などの副反応の発生頻度は公には明らかでなかった。そこで筆者らは、いずれも入院を要するような無菌性髄膜炎の発生頻度を、おたふくかぜワクチン接種後と自然感染

例とを対比して前方視的に調査した(表)。少々古い成績であるが、現在、おたふくかぜワクチンの定期接種化へ向けた動きが加速しているため、ここに紹介する。この中で、自然感染は1,051例が対象になり13例(1.24%)が無菌性髄膜炎として入院した。一方、ワクチン接種例は21,465例で、髄膜炎による入院は10例(0.05%)であった。すなわち、おたふくかぜワクチンの接種後に髄膜炎を発生することがあり、以前の統一株のMMRワクチン接種後では約500~1,000人に1人の発生頻度であったが、おたふくかぜの自然感染では約80人に1人が髄膜炎で入院加療を受けるため、それよりは少ない。さらに、現在任意で接種されているおたふくかぜ単独のワクチン接種後では、2,000~2,500人に1人と自然感染よりはるかに少ない。ただし発生頻度がゼロではないので、接種の3週間後に高熱が続き嘔吐や頭痛を訴えた場合は、念のため髄膜炎の発症を念頭に置いた観察や対応が重要になる。

おたふくかぜワクチンの効果と安全性は諸外国での成績などより明白であるが、わが国では残念ながら現在も定期接種の対象になっていない。その主な理由はMMRワクチンによる無菌性髄膜炎の発生であった。ワクチン接種に伴う無菌性髄膜炎の発症は自然感染よりはるかにリスクが低い。何より、ワクチンの接種率が高く維持され流行がコントロールされれば、合併症の併発も予防され、その後疾患が排除されれば、はじめてワクチン接種を中止することも可能となる。わが国でもおたふくかぜワクチンの、できれば2回接種を早期に定期接種化することが、ぜひとも必要である。

参考文献

- 1) CDC, MMWR 55: 629-630, 2006
- 2) Nagai T, Nakayama T, Vaccine 19: 1353-1355, 2001
- 3) Bang HO, Bang J, Bull Hyg 19: 503-504, 1944
- 4) 丸山 浩, 他, 臨床とウイルス 22: 77-82, 1994
- 5) Nagai T, *et al.*, Vaccine 25: 2742-2747, 2007

医療法人社団

永井小児科医院理事長 永井崇雄

＜特集関連情報＞

最近の米国で観察されている MMR ワクチン 2 回接種集団におけるムンプス事例および対策に関する文献レビュー (2013年現在)

本稿では、1967年以降、流行性耳下腺炎（以下、ムンプス）ワクチンの使用が始まり、1977年から幼児の定期接種に組み入れられている米国において、最近話題となっているムンプスの疫学的な特徴と対策について注目し、複数の文献のレビューを行ったものである。

事例 1：2010年に米国カリフォルニア州の大学内で発生したムンプスのアウトブレイクについて報告している¹⁾。このアウトブレイクでは、21歳のムンプスワクチン未接種者が発端と考えられ、曝露を受けていたと考えられる期間にムンプスの流行が発生していた西ヨーロッパへの渡航歴があった。しかし、情報は地域保健当局にはもたらされなかった。その後、発端例のルームメイト（21歳）がムンプスに合致する症状を呈したが、この男性は2回のMMR（麻疹・ムンプス・風疹）ワクチンの接種歴があり、血清学的検査では抗ムンプス IgM 抗体テストは陰性（IgG は陽性）となったことから地域保健当局には報告されなかった。その後、3例の患者がPCR 検査にて陽性となった時点で、調査が開始された。29例が症例定義に合致した。発端例を含む8例がスポーツ行事に参加しており、17例（59%）が集合住宅に居住していた。22例（76%）において2回のMMR ワクチン接種歴があった。検出されたムンプスウイルスはすべて遺伝子型 G であり、西ヨーロッパで循環している遺伝子型と同型であった。この事例においては、ムンプスワクチンを2回接種されていても、感染することがあり得るということ、医療従事者に対する注意喚起が必要であり、ムンプスが疑わしい患者を診療した際の公衆衛生当局への迅速な報告が必要とされること、ワクチン歴を有する者においては、PCR 検査がより有用であること、が強調された。2回のワクチン歴があっても、ワクチンによって獲得された免疫が減衰する者があり、大学などでのアウトブレイクに結び付く可能性がある。過去の事例から、MMR ワクチンを用いたムンプス予防の効果は1回接種では中央値78%（49～91%）、2回接種では88%（66～95%）と推定されており、やはり、入学時の2回のワクチン接種歴の確認が重要であるとした。

事例 2：グアムにおけるムンプスの事例では²⁾、2009～2010年にかけての13カ月間の間に、505例（年齢中央値：12歳）のムンプス症例が報告され、9～14歳の患者のうち96%、5～8歳の90%、15～19歳の88%は2回のワクチン接種歴を有していた。地元住民の濃厚な接触のある大家族という生活形態が感染拡大の要素の一つと考えられた。9～14歳の年代に対して、3回目のMMR ワクチンの接種が介入策として実施された

が、流行のピークを過ぎた後であり、全505例のうち186例（37%）は介入後に発生した。流行の影響を除くために、1潜伏期間（=21日）を超えて発症した者を数えると、2回以内のMMR ワクチン接種者2,171名中5名が発症したのに対して（発症率2.3/1,000）、3回目のMMR ワクチン接種者1,068人中1名（同0.9）の発症に留まったことから、2.6倍の発症率の減少、および相対危険度は0.4（95%信頼区間0.05-3.5）と計算されたが、統計学的には有意ではなかった。この結果のみから、3回目のMMR ワクチン接種による介入の有効性は明らかではないものの、ムンプスは放置すると数カ月以上も継続する流行が観察されることから、積極的な介入を検討する意義はある、としている。

他に、米国北東部の集落において2009～2010年にかけて発生した事例の報告においては³⁾、情報の入手可能な学生のうち96.2%が2回のMMR ワクチン接種を受けていたことが分かっていた地域の中で、13カ月間に11～17歳を最多とする計790例のムンプス症例が報告された。この流行に対する介入として、3回目のMMR ワクチンが80.6%の学生に接種され、3回目の接種を受けなかった学生においては接種後1日～21日以内（流行の影響を受けていると考えられる時期）の発症率が1.67%から、接種後22日～42日（ワクチンの影響を受けていると考えられる時期）では0.48%（ $p=0.18$ ）であったのに対して、3回目の接種を受けた学生においては前者1.60%から、後者0.06%へと統計学的に有意に介入の効果を認めた（ $p<0.01$ ）、としている。よって、3回目のMMR ワクチンは、2回の接種を受けた集団において発生したムンプスのコントロールに用いることができる、とした。

以上より、近年、米国においては2回のMMR ワクチンを接種された思春期～成人の時期の年代におけるムンプスの集団発生が散見されており、その理由としてはワクチンのみで得られる免疫の減衰や、濃厚な接触による曝露の影響、診断の困難さから生じる対応の遅れなどが考えられた。介入策として、3回目のMMR ワクチン接種を用いる試みが行われた事例があるが、その効果についてはさらなる検証が必要である。現時点において、わが国においては、ムンプスワクチンは定期接種化されてはいないが、今後、長期的な視野で、このような現象が発生する可能性を考慮しつつ、海外の情報収集および国内のサーベイランス強化に努めていくべき必要性が考えられた。

参考文献

- 1) Zipprich, *et al.*, *Morb Mortal Wkly Rep* 61 (48): 986-989, 2012
- 2) Nelson, *et al.*, *Pediatr Infect Dis J* 32: 374-380, 2013
- 3) Ogbuanu, *et al.*, *Pediatrics* 130: e1567, 2012

国立感染症研究所感染症疫学センター 砂川富正

<速報>

2013年, コクサッキーウイルスA6型による手足口病流行の兆し — 熊本県

熊本県において, 2013年4~6月に, 手足口病患者検体からコクサッキーウイルスA6型 (CA6) が多数検出されたので, 発生状況とエンテロウイルス検出状況を報告する。

患者発生状況: 手足口病の患者数は2013年第17週 (4/22~28) 頃から増加傾向となり, 第24週 (6/10~16) には定点当たりの報告数が5.14で警報基準値 (5.00以上) を超えた。第25週 (6/17~23) にはさらに増加し8.06となった。

材料および方法: 2013年4~6月に手足口病, ヘルパンギーナもしくは発疹症と診断され当所に搬入された患者の咽頭ぬぐい液等67検体 (手足口病: 22検体, ヘルパンギーナ: 26検体, 発疹症: 19検体) を検査材料とした。エンテロウイルスの遺伝子検査は, VP4/VP2領域を標的とした semi-nested PCR 法¹⁾により行った。エンテロウイルス陽性と判定された場合, VP1領域を標的とした nested PCR 法²⁾およびダイレクトシークエンスで塩基配列を決定し, BLASTによる相同性検索で型別同定を行った。また, 得られたCA6の塩基配列 (274bp) を用いて, 近隣結合法による系統樹解析を行った。

ウイルス分離は, 4細胞 (RD-A, VeroE6, HEp-2, MRC-5) を使用し, 1代を2週間として2代目まで継代および観察を行った。分離できた株は, 中和試験を行った。

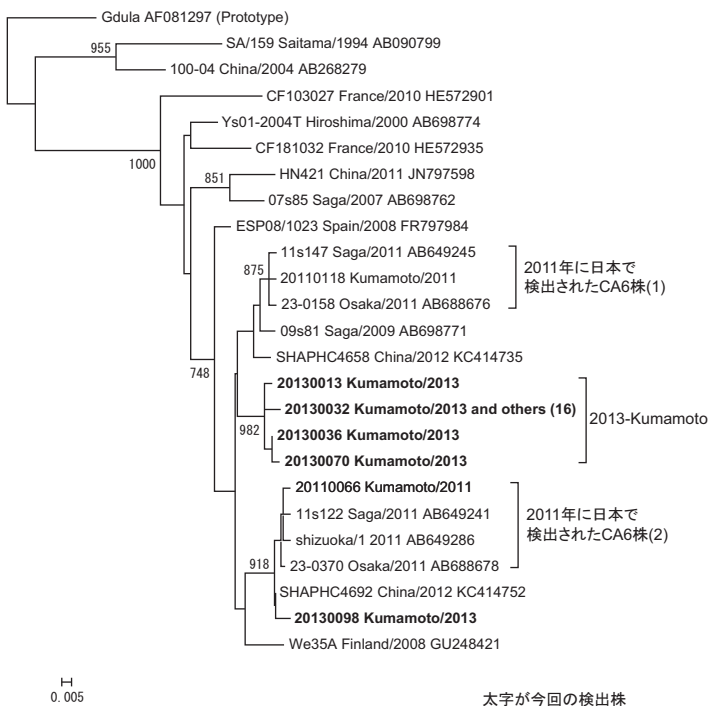


図. CA6のVP1領域 (274bp) を用いた系統樹

表. 手足口病, ヘルパンギーナ, 発疹症からのエンテロウイルス検出状況 (2013年4~6月)

臨床診断名 (検査検体数)	手足口病 (22)	ヘルパンギーナ (26)	発疹症 (19)	計 (67)
CA6	17	2	3	22
CA8		7	1	8
Echo18			3	3
計	17	9	7	33

結果および考察: 検査した67検体のうち, 38検体がエンテロウイルス陽性と判定され, そのうち33検体が型別された。型の内訳は, CA6が22検体 (手足口病: 17検体, ヘルパンギーナ: 2検体, 発疹症: 3検体), コクサッキーウイルスA8型 (CA8) が8検体 (ヘルパンギーナ: 7検体, 発疹症: 1検体), エコーウイルス18型 (Echo18) が3検体 (発疹症: 3検体) であった (表)。CA6が検出された患者の年齢分布をみると, 0歳が4名, 1歳が13名, 2歳が1名, 3歳が4名であった。CA6が検出された患者の中には, 強い発疹や, 水痘様との症状の記載があるものもみられ, 最近報告されている水痘疑いからCA6が検出された例 (IASR 34: 204, 2013参照) と類似していると考えられた。

ウイルス分離は, 現在培養中のものもあるが, CA6と同定できた22検体のうち18検体からRD-A細胞によって分離できた。当所では, 2011年のCA6流行時にはRD-18S細胞を使用しており, CA6は分離できていない。このことから, RD-A細胞はCA6の分離に非常に有用であると考えられる。

今回得られたCA6株と, これまで国内外で報告されている株の系統樹 (図) を作成したところ, 今回検出された株は, すべて2008年以降に国内外で検出されているCA6株と同じクラスターに分類された。また, 今回検出された株の相同性は95%以上と高く, 1株を除いた株でサブクラスター (2013-Kumamoto) を形成した。熊本県で検出された2011年のCA6株は, 同年に他県で検出された株と同じサブクラスターに分類されていることから, 2013-Kumamotoも同様に地理的な要因ではなく, 時期的なものであると推定される。

2011年は全国的に手足口病の大流行が起こり, 患者から多数のCA6が検出された。2013年もすでにCA6が流行の兆しを見せており, 今後の動向に注意が必要である。

参考文献

- 1) Ishiko H, *et al.*, J Infect Dis 185: 744-754, 2002
- 2) Nix WA, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 2698-2704, 2006

熊本県保健環境科学研究所
清田直子 原田誠也
しまだ小児科 島田 康
上野小児科医院 上野剛彦

<速報>

福祉施設におけるヒトメタニューモウイルス集団感染事例 — 千葉市

2013年4月下旬～5月下旬にかけて千葉市内の福祉施設（入所者87名、職員37名）において、ヒトメタニューモウイルス（Human metapneumovirus: hMPV）を原因とする呼吸器感染症の集団事例が発生したので、その概要を報告する。

2013年5月8日、当該施設長から「発熱、咽頭痛、咳の呼吸器症状を呈している入所者が多数いる」旨の連絡が千葉市保健所にあった。保健所の調査の結果、初発例は4月27日発症の4名であることが明らかとなり、以降は5月20日まで発症者が認められた。発症者の主な症状は発熱（37.5～38℃）、咽頭痛、咳であり、中には肺炎症状を呈する症例も認められた。また初発例2名について迅速診断キットによるインフルエンザウイルスの検出を試みたが、2名ともに陰性であった。

本事例の症例定義を「4月27日～5月20日の期間に、発熱、咽頭痛、咳の症状を呈した者」とした場合、発症者は入所者51名、職員2名の合計53名となった（図1）。呼吸器症状を呈する入所者51名のうち15名が肺炎症状を呈し、1名が入院となった。また、発症者の年齢幅は42～85歳であり、肺炎症状を呈した重症例15名のうち14名が62歳以上の高齢であった。感染拡大防止対策として、外出・外泊・面会の中止、施設内の消毒、入所者・職員のマスク着用、うがい・手洗いの励行、入所者全員の体温測定（1回/日）による発症者の早期発見、および発症者の居室分離などの措置を講じた。その結果、5月20日以降、新たな発症者が認められなくなったことから、本事例は終息したものと判断された。

千葉市環境保健研究所において、肺炎症状を呈する5症例の咽頭ぬぐい液（5月8日採取）から遺伝子検出とウイルス分離を実施した。遺伝子検出はRSウイルス、hMPV、パラインフルエンザウイルス（1型、2型、3型）、エンテロウイルス、ヒトライノウイルス、ヒトコロナウイルス、ヒトボカウイルスの9種類を対

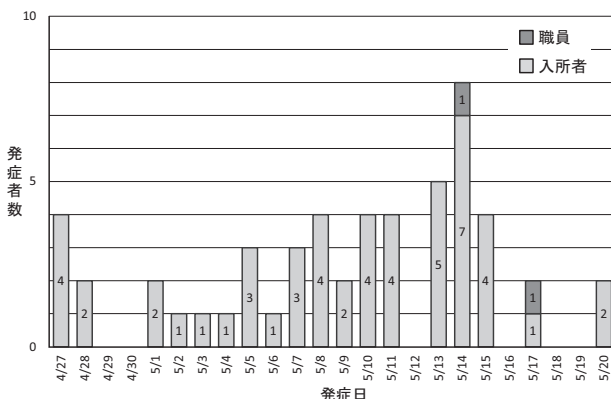


図1. 発症者数の推移

象とした。RSウイルス¹⁾、hMPV、パラインフルエンザウイルス、ヒトボカウイルスについては、Real-time (RT-) PCR法による検出を実施した〔hMPV、パラインフルエンザウイルス、ヒトボカウイルスのReal-time (RT-) PCR法については独自に設計したプライマーとTaqMan MGBプローブを使用〕。また、エンテロウイルス²⁾、ヒトライノウイルス²⁾、ヒトコロナウイルス³⁾については、RT-PCR法による検出を実施した。一方、ウイルス分離にはRD-18S, VeroE6, HEp-2, CaCo-2, およびMDCK細胞の5種類を用いた。その結果、ウイルス分離はすべて陰性であったが、Real-time PCR法によって5症例のうち4症例からhMPV遺伝子のみが検出された。そこで、Real-time PCR法によって検出された4症例について、RT-Nested PCR法⁴⁾を行ったところ、1症例のみからPCR産物が得られた。さらに、ダイレクトシーケンス法により、PCR産物の塩基配列（F遺伝子領域317bp）を決定し、系統樹解析を実施したところ、本症例から検出されたhMPVの遺伝子型はB2であることが明らかとなった。また、NCBIにおけるBlast検索では、本症例から検出された遺伝子は、hMPV/Fukui/287/2008 (AB716392)と最も高い相同性を示した。

千葉市においては、2013年3～5月の期間に病原体定点医療機関において上気道炎、または下気道炎と診断された散発症例8名からhMPVが検出されている。これらのhMPVはすべて遺伝子型B2であり、その塩基配列も本事例の検出株と相同性が非常に高かった（塩基配列解析部位が100%一致）。このことから、本事例の発生期間である4月下旬～5月下旬に千葉市内で流行していたhMPV-B2が当該施設における流行に参与していた可能性が示唆された。なお、2013年6月以降の散発症例からは、主に遺伝子型B1が検出されており、今後のhMPV遺伝子型の動向（流行する遺伝子型の変化）が注目される。

以上の結果から、本事例はhMPV-B2を原因とする呼吸器感染症の集団発生であり、初発例からの飛沫や接触によるヒト-ヒト感染によって、施設内に感染が拡大したことが示唆された。hMPVは、国内では春期（2～6月）を中心に流行し、乳幼児や高齢者では下気道呼吸器感染症（細気管支炎、喘息様気管支炎、肺炎など）を引き起こす一方、健康成人においては比較的軽度の急性上気道炎の起因ウイルスでもある⁵⁾。本事例でも、発症者53名のうち38名が発熱、咳、咽頭痛の上気道炎、15名が肺炎症状を呈する重症例であった。このことから、hMPVは成人の急性呼吸器感染症の原因ウイルスとしても重要視すべき存在であることが示唆され、特に高齢者施設などでの集団感染や院内感染に注意が必要であると考えられた。

参考文献

1) 横井ら, 感染症誌 86: 569-576, 2012

- 2) 石古ら, 臨床とウイルス 27: 283-293, 1999
 3) Vijgen L, *et al.*, Methods Mol Biol 454: 3-12, 2008
 4) 高尾ら, 感染症誌 78: 129-137, 2004
 5) 菊田英明, ウイルス 56: 173-182, 2006
 千葉市環境保健研究所健康科学課
 横井 一 水村綾乃 小林圭子 木原顕子
 都竹豊茂 三井良雄
 千葉市保健所感染症対策課
 飯島善信 西郡恵理子 牧 みさ子 加曾利東子
 元吉まさ子 澤口邦裕 本橋 忠 山口淳一

<速報>

熱帯熱マラリアの2例 — 同一グループ内での複数発症事例

ケニアへ渡航した8名のグループ内で、2名が熱帯熱マラリアに罹患した。1人目が診断された時点で旅行形態を把握し、注意喚起を行ったことで2人目の早期診断に至った。また同グループは黄熱ワクチンを接種したのみで、ほかのトラベラーズワクチン接種やマラリア予防内服を行っておらず、渡航者への啓発が必要な事例と考えられたため報告する。

症例1: 日常生活動作は自立し、普段は畑仕事が可能で78歳女性。2013年5月29日～6月10日までケニアへ渡航した。5月30日～6月6日までニャンザ州ボンド県西アセンボ郡ランググ村に滞在し、8日までマサイマラ、その後、ナイバシヤ湖を経てナイロビに入りケニアを出国した。帰国3日目から数回転倒し、徐々に会話がかみ合わなくなり、17日に38℃台の発熱に気づかれて総合病院を受診した。受診時の意識レベルはJCS II-10, GCS E4V5M6, 血圧115/87 mmHg, 脈拍101/分, 呼吸数36/分, 酸素飽和濃度93% (室内気) で口腔内に点状出血, 右の肋骨脊椎角叩打痛を認めた。血液検査では血小板減少, 肝・腎機能障害があり, 血液塗抹標本で熱帯熱マラリア原虫 (原虫寄生率3.8%) が検出された。当院へ転送される直前に血圧と酸素飽和濃度が低下し, 昇圧剤と酸素投与が開始された。意識障害, 循環不全, 高原虫血症から重症熱帯熱マラリアと診断し, キニーネ点滴とアテスネート座薬で治療を開始した。

症例2: アフリカへの渡航歴が複数回あり, マラリアに2回罹患して現地での治療歴がある。症例1の患者と同旅程でケニアへ渡航し行動を共にした。6月19日に38℃台の発熱, ふらつき, 脱力感が出現したため当院を受診した。意識清明, 身体所見では脾腫を認めた。血液検査で白血球・血小板減少, 肝酵素上昇があり, 血液塗抹標本で熱帯熱マラリア原虫 (原虫血症0.2%) を検出し, 熱帯熱マラリアと診断した。合併症はなくアトバコン・プログアニルで治療を開始した。

本事例では同じ旅程でケニアへ渡航した8名 (小学

生2名を含む) のうち2名が熱帯熱マラリアに罹患した。1例目が当院に入院した際の間診で, 付き添いの家族から同行者がいるとの情報を得ており, 同行者に発熱などの症状が出たらすぐに当院を受診するよう伝え, 症例2は重症化する前に診断できたと考える。また症例2が診断された翌日, 保健所を通じて同行者の健康確認を行ったところ, 6月19日にもう1名が発熱し, 過去に海外で購入していた抗マラリア薬を内服したとのことであった。内服終了後に当院を受診し, 血液塗抹標本検査・マラリア原虫の遺伝子検査を行ったが原虫は検出されず, マラリアには罹患していなかったと思われる。食中毒の事例では, 医師は同一グループ内で類症者がいないかどうか留意し問診することが多いが, マラリアであっても患者と行動を共にした者の症状の有無を確認し, 発症した場合の対処について同行者へ説明・周知することが重要と考えられる。

グループのメンバーほとんどに複数回のケニア渡航歴があり, 症例2のようにマラリアの既往歴がある者もいた。マラリアの流行地に滞在するという認識はあり, 防蚊対策は取っていたようである。またマラリア予防内服について若干の知識は持っていたようだが, 「予防内服をすると, マラリアに感染した時に診断が遅れる」という誤った理解をしているメンバーがいた。さらにトラベラーズワクチンの接種は全員が黄熱ワクチンのみであった。最近では旅行会社から渡航先で流行している感染症, 予防法などの情報提供が行われるようになった。本グループはケニア在住の知人を通じて現地旅行会社にツアーの手配を依頼しており, 日本人渡航者向けに十分な情報提供がなされていなかった可能性がある。

「日本人渡航者のほとんどはトラベラーズワクチンを接種しておらず, 早急な改善が必要だ」¹⁾と批判されてから10数年, 各地にトラベルクリニックが開設されトラベラーズワクチンの接種, マラリア予防薬処方や渡航先の感染症情報の提供を行っている。しかし本事例はトラベルクリニックの存在が渡航者に十分知られておらず, まだまだ活用されていない現状を物語っている。旅行医学に関わる医療者はこのような状況をふまえて一般医療機関・渡航者への啓発を行う必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Basnyat B, *et al.*, J Travel Med 7: 37, 2000
 奈良県立医科大学病原体・感染防御医学/
 奈良県立医科大学附属病院感染症センター
 中村 (内山) ふくみ
 奈良県立医科大学附属病院感染症センター
 小川 拓 米川真輔 福盛達也 宇野健司
 笠原 敬 前田光一 浦手進吾 三笠桂一
 奈良県立医科大学附属病院高度救命救急センター
 井上 剛 有川 翔

＜国内情報＞

20～39歳女性の風疹抗体保有状況, 2013年1～6月 — 臨床検査会社のデータ

2012, 2013年に風疹が成人間で流行し¹⁾, 風疹ワクチンの需要が高まり, 当面ワクチンが不足する心配も出てきた。限られた量のワクチンを有効に使うためには, 優先すべき接種対象者を明確にするデータが必要である。そのために国の感染症流行予測調査事業の風疹血清疫学調査²⁾があるが, 国民の免疫状況を調べるための健康人血清を多数収集することは難しいという問題があった。

伴らは以前, 全国の産婦人科から一臨床検査会社に依頼された風疹赤血球凝集抑制 (HI) 抗体価測定の結果を集計し, 20・30代女性の年齢別抗体保有率の年次推移 (1999～2007年) を調べて報告した³⁾。この検査会社が疫学研究のために扱える情報は, 抗体測定結果のほか血清被採取者の性別・年齢および検査依頼施設の診療科別・都道府県別のみに限られるが, 検体は広く全国から集まり, かつその数が多いという特徴がある。今回は, 効果的なワクチン接種の参考になればと考え, 2013年1～6月に検査依頼のあった20～39歳女性の血清 (産婦人科から84,428検体および他診療科から53,212検体, 合計137,640検体) の風疹 HI 抗体価測定結果を集計解析した。

図1に年齢別抗体保有率 (抗体価 \geq 8) のグラフを示す。20代の保有率は30代より低く, かつ23歳 (1989年後半～1990年前半生まれ) を谷底とするV字型をしていた。20～22歳 (1990年後半以降生まれ) で保有率が上昇する理由は, この年齢群が高校3年生相当の年齢時に麻疹風疹ワクチンの「第4期接種」(2008年度から5年間の時限措置) を受けているためと考えられる。

風疹発生動向調査によれば, 2013年1～6月の風疹患者発生は東京都・神奈川県・千葉県・埼玉県の首都圏と大阪府・兵庫県とに多かった。男女別年齢別にみると, 男性患者は全患者のうちの77%を占め, 30代に多かったが, 女性患者は23%を占め, そのピークは23, 24歳 (1988年後半～1990年前半生まれ) にあった⁴⁾。この女性のピーク年齢は図1グラフの谷底の年齢に対応していた。次に2012年の風疹発生動向をみると, 女性患者は2013年より1歳若い22, 23歳に多かった⁵⁾。そこで2012年の抗体検査結果から抗体保有率曲線を描くと図1と同様の形であったが, V字谷底の年齢は患者発生と同様に1歳若い22歳であった (図は示さず)。すなわち, 第4期接種が無かった1989年～1990年前半生まれの女性で抗体保有率が最低で, かつ患者が多かったことが確かめられた。なお, 国の風疹血清疫学調査では30代男性で保有率が低いことが示されており, これはその年齢群での患者発生の多さと対応している

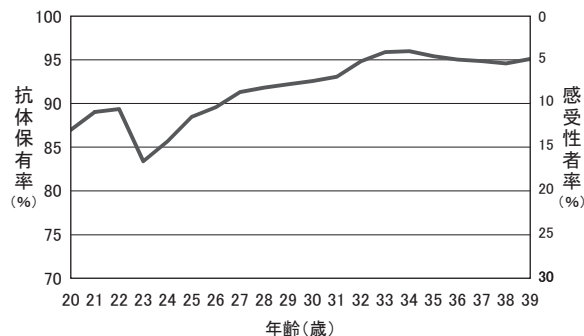


図1. 女性の年齢別風疹HI抗体保有率(\geq 8) 2013年1～6月

が, 1990年生まれ女性での保有率の低さは示されていない²⁾。

本研究の弱点としては, 血清検体が健康人の風疹免疫の有無を調べるためのものか, あるいは急性感染の診断のためのものかが不明である。しかし①後者の目的には主として酵素免疫法 (EIA) による IgM 抗体検出が使われており, また, ②HI 抗体測定数は患者発生数をはるかに凌駕しているため, HI 抗体測定検体の大部分は免疫状態を調べるためのものと考えられる。また集まる検体に地域的偏りもあるが, ワクチン接種の普及によって小児での風疹の自然流行が減ってきた現在, 住民の抗体保有状況はその地域でのワクチン接種状況に左右されるようになってきた。しかしワクチンは全国同一のやり方で接種されるので, 抗体保有状況の地域差は小さくなってきていると考えられる。

最後に, 当面の先天性風疹症候群発生の予防について考えてみたい。東京都感染症情報センターによれば, 風疹患者 (男女) の4割は職場で, 2割は家族・同居人から感染したと推定される⁶⁾。これらのことを考慮に入れて, ワクチン接種が優先される女性対象者は, ①妊娠を希望し, ②風疹に無免疫で (1989年～1990年前半生まれに多い), かつ③大都市で居住・通勤する人, と言えるだろう。男性対象者としては, 妊娠希望の無免疫の女性と同居する無免疫の男性であろう。

参考文献

- 1) IASR 34: 87-89, 2013
- 2) <http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/yosoku/Seroprevalence/r2012serum.pdf>
- 3) 伴 文彦, 他, 感染症誌 83: 386-391, 2009
- 4) <http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/diseases/rubella/rubella2013/rube13-25.pdf>
- 5) <http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/rubella/2012pdf/rube12-52.pdf>
- 6) <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/rubella/situation/2013w20/>

大妻女子大学 井上 栄

(株)ビー・エム・エル

伴 文彦 板橋愛宜 増井幸雄

＜国内情報＞

海外より来日した患者から検出されたNDM-1メタロ-β-ラクタマーゼとOXA-181カルバペネマーゼ等を同時に産生する広範囲抗菌薬耐性肺炎桿菌

NDM型メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) を産生する多剤耐性菌は、2010年以降インド/パキスタン地域から世界各地に拡散している^{1,2)}。MBLは、セフェム系やカルバペネム系を含む広範囲のβ-ラクタム薬を分解する。NDM型MBL産生株は、同時に各種の基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (CTX-M型などのESBL) やセファロスポリナーゼ (CMY型等) の遺伝子、さらに、アミノ配糖体系抗菌薬への高度耐性に関わるArmA, RmtC, RmtBなどの16S rRNAメチルトランスフェラーゼの遺伝子も保持していることが多い。加えて、キノロン薬の標的分子でありDNAの複製に関与するDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVのキノロン決定領域 (QRDR) に特定のアミノ酸置換も獲得していることが多い。つまり、NDM型MBL産生株の多くは、臨床的に用いられるほとんどの薬剤に耐性を獲得している点が特徴であり、この種の多剤耐性株による感染症は予後不良なことが多いため、国際的に大きな懸念事項となっている。

2013年6月、アジア地域の医療機関で治療を受けたアジア系の70代の男性患者が、6月中旬に日本での治療継続のため、東日本地域の医療機関に入院した。患者の喀痰などから、コリスチン以外のグラム陰性菌感染症に有効とされているセフェム系、カルバペネム系、モノバクタム、アミノ配糖体系、フルオロキノロン系、ホスホマイシン、ミノサイクリンなどの多くの抗菌薬に対し汎耐性を示す肺炎桿菌が分離された。メロペネム (MEPM) とメルカプト酢酸ナトリウム (SMA) のdiskを用いた「modified SMA-disk method」 (<https://www.nih-janis.jp/material/material/modified%20SMA-disk%20method.pdf>) によるMBL検出法では、明瞭な結果が得られなかったが、modified Hodge test (MHT)³⁾を実施したところ、「陽性」の結果が得られたため、カルバペネマーゼ産生株であることが強く示唆された。PCRによりカルバペネマーゼおよびその他のβ-ラクタマーゼの遺伝子などの検出とともにPCR産物の塩基配列を解析した。その結果、この菌株からは、NDM-1、セリン型のカルバペネマーゼOXA-181 (OXA-48のvariant)、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼCTX-M-15、プラスミド媒介性のCMY-4 (AmpC型セファロスポリナーゼ) などの産生に関与する各種の遺伝子、さらに、広範囲アミノ配糖体高度耐性に関与するArmAの遺伝子も検出され、薬剤感受性試験結果のデータとから、広範囲抗菌薬耐性 (extensively drug-resistant, XDR) 株⁴⁾であると判定された。

今回、この医療機関では初期の段階でこの菌株を検出し、適切な感染対策が取られたことから、院内での患者間伝播は発生しなかった。

最近、カナダや米国内では、NDM-1産生株による院内感染が散発的に発生している^{5,6)}。米国では、近年KPC型カルバペネマーゼを産生する腸内細菌科の細菌が広く蔓延してきたため、2013年3月にCDCが警告を発している (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/drug-resistance-bacteria-m/3305-carbapenem.html>)。日本国内では2010年以降、輸入例を中心に数例のNDM-1等産生株の分離の報告があるが (<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/395/graph/kt39521.gif> および本号20ページ表)、幸いにも院内感染は発生していない。OXA-48型カルバペネマーゼ産生菌は、ヨーロッパなどで院内感染を引き起こす主要な原因菌の一つとして警戒されているが、日本国内においては数例の輸入例が報告されているのみである。OXA-181カルバペネマーゼはOXA-48型カルバペネマーゼのvariant (変種) であり、カルバペネムの分解活性がより高いと報告されている。OXA-181産生株は、インドから近隣の国々やオセアニア、北欧、北米などに拡散しつつあることから、OXA-48産生株とともに今後も国内への流入が続くと予想される。流入初期の段階でそれらを見逃すと、気がつかれないまま入院患者間で伝播拡散する恐れもある。わが国と同様に、NDM-1型やOXA-48型カルバペネマーゼ産生株がまだendemicになっていない米国やカナダでは、近年、海外からの患者の入院時検査が推奨されている^{6,7)}。国内の医療機関においても、海外の医療機関で診療を受けた経歴を有する患者についてはこれらの多剤耐性菌の存在を念頭においた検査や感染対策の実施を検討する必要がある。

なお、今回分離された株のように、複数のカルバペネマーゼを産生する菌に関しては、チュニジアでNDM-1とOXA-48を同時に産生する多剤耐性肺炎桿菌の分離が報告されている⁸⁾。ノルウェーでもNDM-1とOXA-181を同時に産生する株が分離されている⁹⁾。今後、わが国でも、NDM型などのMBLのみならずKPC, OXA-48, OXA-181などの多様なカルバペネマーゼを同時に産生する株が出現する可能性もある。

カルバペネム耐性株や、多剤耐性株が分離された場合、遺伝子などの詳しい解析については、以下の厚生労働省事務連絡を参考に、国立感染症研究所細菌第二部 (taiseikin★nih.go.jp)^{*}に相談いただきたい。

厚生労働省 事務連絡 (平成25年3月22日)

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou19/dl/130322.pdf>

参考文献

- 1) Kumarasamy KK, *et al.*, Lancet Infect Dis 10: 597-602, 2010
- 2) Nordmann P, *et al.*, Trends Microbiol 19: 588-

^{*}@マークを★にしておりますので、お手数ですが、メールアドレス入力時に★印部分を@マークに修正下さい。

- 595, 2011
- 3) Girlich D, *et al.*, J Clin Microbiol 50: 477-479, 2012
 - 4) Magiorakos AP, *et al.*, Clin Microbiol Infect 18: 268-281, 2012
 - 5) CDC, MMWR 61: 446-448, 2012
 - 6) Borgias S, *et al.*, Clin Infect Dis 55: e109-117, 2012
 - 7) Ahmed-Bentley J, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 57: 3085-3091, 2013
 - 8) Ben Nasr A, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother (Epub ahead of print), 2013
 - 9) Samuelsen O, *et al.*, J Antimicrob Chemother 68: 1682-1685, 2013

<解説>

NDM型カルバペネマーゼ: メタロ-β-ラクタマーゼの一種で, 2013年7月2日時点で, NDM-1からNDM-10までのvariant (変種) がデータベースに登録されている。variantの同定には塩基配列を決定する必要

がある。

OXA-48型カルバペネマーゼ: セリン型のカルバペネマーゼの一種で, OXA-48およびそのvariantであるOXA-181などのカルバペネマーゼが含まれる。variantの同定には塩基配列を決定する必要がある。

国立感染症研究所細菌第二部

外山雅美 (協力研究員) 長野由紀子 (協力研究員) 柴山恵吾

名古屋大学大学院医学系研究科

分子病原細菌学/耐性菌制御学分野

長野則之 (客員研究員) 荒川宜親

<国内情報>

わが国におけるNDM型, KPC型およびOXA-48型カルバペネマーゼ産生菌分離状況 (2013年7月現在)

海外で蔓延して問題となっているNDM型, KPC型, およびOXA-48型カルバペネマーゼ産生菌について, 2013年7月までに国内の医療機関で検出された症例を表に示す。いずれも今のところ, ほとんどが輸入

表. わが国におけるNDM型、KPC型およびOXA-48型カルバペネマーゼ産生菌分離患者 (2013年7月現在)

	菌種	渡航先
NDM型カルバペネマーゼ産生菌分離患者		
1 2010年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	無し
2 2010年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	無し
3 2011年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
4 2013年解析依頼例	<i>Escherichia coli</i>	バングラデシュ
上記以外の学会・論文による報告例		
5 2011年報告例 ¹⁾	<i>Escherichia coli</i>	インド
6 2012年報告例 ²⁾	<i>Acinetobacter baumannii</i>	インド
7* 2013年報告例 ³⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	あり(アジア)
KPC型カルバペネマーゼ産生菌分離患者		
1 2010年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	あり(渡航先不明)
2 2011年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	北米
3 2012年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	中国
4 2012年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
5 2012年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
上記以外の学会・論文による報告例		
6 2009年報告例 ⁴⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	米国
7 2012年報告例 ⁵⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ブラジル
OXA-48型カルバペネマーゼ産生菌分離患者		
1 2010年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
上記以外の学会・論文による報告例		
2 2012年報告例 ⁶⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	あり(東南アジア)
3* 2013年報告例 ³⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	あり(アジア)

* 同一症例より分離された同一菌株(本号19ページ参照)

- 1) Chihara S, *et al.*, Clin Infect Dis 52: 153-154, 2011
- 2) Nakazawa Y, *et al.*, J Infect Chemother 19: 330-332, 2013
- 3) 外山雅美, 他, IASR 34: 237-238, 2013
- 4) 諸熊由子, 他, 日臨微生物誌 19(4): 136, 2009
- 5) 高橋里枝子, 他, 日臨微生物誌 22(4): 158, 2012
- 6) 柴山恵吾, 他, IASR 33: 336-337, 2012

例である。実態調査報告例、解析依頼例は、国立感染症研究所細菌第二部で分離同定した例である。その他の報告例は、論文等により発表された例である。

国立感染症研究所細菌第二部

鈴木里和 松井真理 鈴木仁人 甲斐久美子
吉村由美子 瀧世志江 柴山恵吾

<国内情報>

外傷患者の血液培養で分離された新型カルバペネマーゼ TMB-2 産生 *Acinetobacter soli*

近年、グラム陰性菌におけるカルバペネム耐性の獲得が問題となっている。*Acinetobacter* 属菌の中で最も分離頻度が高い *A. baumannii* では、カルバペネム耐性は OXA 型カルバペネマーゼ産生によるものが多く、これらは時として院内でアウトブレイクを引き起こす¹⁾。一方、*A. baumannii* 以外の *Acinetobacter* 属菌では、OXA 型カルバペネマーゼとは分子構造が全く異なるメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) を産生するものが多い。これまでに VIM 型や IMP 型、NDM 型などの MBL が、*Acinetobacter nosocomialis* や *Acinetobacter pittii* などによく見出されている^{2, 3)}。

2013年5月、土木工事用重機による外傷の治療のため愛知県内の総合病院に入院した60代の男性患者の血液培養により *Acinetobacter* 属菌が分離された。病院検査室における薬剤感受性試験の結果、この菌株はカルバペネム系を含む多くの広域β-ラクタム系薬に耐性と判定された。各種の抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC, [$\mu\text{g}/\text{mL}$]) を以下に示す。MEPM [>4], CTX [>8], CAZ [>8], CFPM [>8], CMZ [>16], SBT/ABPC [>8], PIPC [>64], TAZ/PIPC [64], GM [1], AMK [4], CPF [0.12]。代表的な抗菌薬の MIC を、名古屋大学細菌学教室で再検査した結果、次のように判定された。MEPM [32], IPM [8], DRPM [32], CTX [>64], CAZ [>64], AZT [64]。

以上から、本菌株はカルバペネマーゼ産生株であることが強く示唆され、PCR によるカルバペネマーゼ遺伝子の解析により、TMB-1 型カルバペネマーゼ遺伝子が「陽性」と判定された。さらに詳細に PCR 産物の塩基配列を解析した結果、最近国内で新たに発見された TMB-2 カルバペネマーゼの遺伝子と一致した。 *rpoB*⁴⁾ および *gyrA* の解析により、この菌株は *Acinetobacter soli* である可能性が強く示唆された。

この菌株が分離された医療機関では、初期の段階でこの菌株を検出し、適切な感染対策が取られたことから、院内での患者間伝播は発生していない。

TMB-1 カルバペネマーゼ遺伝子は、2012年にリビアのトリポリで分離された *Achromobacter xylosoxidans* で最初に見出されたものである⁵⁾が、それ以降はまだ分離の報告が無い。TMB-2 カルバペネマーゼの遺伝子は、最近国内で *Acinetobacter pittii* と *Acinetobacter*

genospecies 14BJ において新たに発見されたものである⁶⁾。TMB-2 カルバペネマーゼは、TMB-1 カルバペネマーゼと比較すると228番目のセリンがプロリンに置換したものである。TMB-2 カルバペネマーゼ産生菌の分離はこの報告が3例目となるが、*A. soli* としては、世界で最初の分離例である。*A. soli* は、2007年に韓国の山岳の森林の土壌から最初に分離され、新しく認定されて *Acinetobacter* 属に追加された菌種である⁷⁾。外国では、複数の新生児の血流感染症の起因菌として分離されている⁸⁾。国内では最近、血液から IMP-1 型カルバペネマーゼと OXA-58 型カルバペネマーゼを同時に産生するカルバペネム耐性株の分離が報告され⁹⁾、専門家の間で関心事となっている。今回も血液からの分離であった。

Acinetobacter 属菌は、様々な環境に定着し易い特性を有している。また *Acinetobacter* 属菌が獲得した耐性遺伝子は、同属の他の菌種や他の属の菌種にも伝達されることが知られている。今後、*Acinetobacter* 属菌のみならず、他のブドウ糖非発酵菌や腸内細菌科の菌群に TMB 型カルバペネマーゼ遺伝子が伝播拡散していく可能性があり、カルバペネム耐性菌や多剤耐性菌による感染症例では治療に困難をきたすことから、医療機関においては注意が必要である。このような耐性菌が分離された場合、遺伝子などの詳しい解析については、以下の事務連絡を参考に、国立感染症研究所細菌第二部 (taseikin★nih.go.jp)^{*} に相談いただきたい。

厚生労働省 事務連絡 (平成25年3月22日)

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou19/dl/130322.pdf>

参考文献

- 1) Garlantézec R, *et al.*, J Hosp Infect 77: 174-175, 2011
- 2) Endo S, *et al.*, J Antimicrob Chemother 67: 2533-2534, 2012
- 3) Yamamoto M, *et al.*, Clin Microbiol Infect, doi: 10.1111/1469-0691.12013, 2012
- 4) La Scola B, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 827-832, 2006
- 5) El Salabi A, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 56: 2241-2245, 2012
- 6) Suzuki S, *et al.*, J Antimicrob Chemother 68: 1441-1442, 2013
- 7) Kim D, *et al.*, J Microbiol 46: 396-401, 2008
- 8) Meo MM, *et al.*, J Clin Microbiol 49: 2283-2285, 2011
- 9) Endo S, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 56: 2786-2787, 2012

名古屋大学大学院医学系研究科
分子病原細菌学/耐性菌制御学分野
北仲博光 和知野純一 荒川宜親

^{*}@マークを★にしておりますので、お手数ですが、メールアドレス入力時に★印部分を@マークに修正下さい。

<外国情報>

英国での麻疹、風疹および流行性耳下腺炎の診断状況, 2013年第1四半期

イングランドでのMMRワクチン含有疾患の発生状況が四半期ごとに報告されている。2013年1～3月までの発生状況は以下の通り。

麻疹：検査された検体2,222サンプルのうち確定例673例（口腔液383例, その他の検体290例）。前年同時期の262例より倍以上増加。大多数（72%）は18歳までの小児で、麻疹を含むワクチンの接種歴があるのは10%。

流行性耳下腺炎：948確定例（前年同時期は478例）のうち、1985～1994年の間に生まれた若年成人が65%を占める。症例のうち約半数はMMRワクチンの接種歴がある。

風疹：4例確定診断された。18～29歳の成人で、2例は妊娠期間中に診断された女性だった。

(HPR 7 (23), 7 June 2013)

男性同性愛者間で感染した侵襲性髄膜炎菌感染症事例, 2012年10月～2013年5月 — ドイツ

侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は稀だが重篤な疾患で、小児を中心に罹患を起すことが、年齢が上がるとともに重症化傾向がある。2013年7月2日までにドイツで報告された208例（例年と大きな違いはない）中、ベルリンで報告された17例のうち3例の男性同性愛者（MSM）がC群髄膜炎菌（MenC）に罹患した。

髄膜炎菌の12の血清群のうちドイツではBとCが多く、年間のIMD罹患率は2010～2012年まで平均して人口10万人当たり0.45、若年成人（20～29歳）では0.65。致死率は2012年で9.3%、MenCは最も高く13%だった。ドイツでは2006年からMenCワクチンが1歳時に定期接種勧奨され、キャッチアップ接種も勧奨されているが具体的な接種促進策は行われていない。2010年の小学校入学時のMenCワクチンカバー率は53～90%と、州ごとにばらつきがある。勧奨されたワクチンについて接種費用は無償だが、それ以外で医師に処方される場合は有料での接種となる。

MSM間の3例については、症例1は20代前半の男性で、悪寒、発熱および激しい腹痛を2月初旬に訴え入院したが、緊急腹部手術中に死亡した（入院の10時間以内）。血液培養からMenC陽性。発症前日には複数のゲイバーへ立ち寄りしていた。症例2と症例3はいずれも20代なかばで、5月に同じゲイ向けナイトクラブに行き夜をともにした。2日後に症例2は発熱、嘔気、嘔吐、易刺激性、頸部硬直をきたし、入院のうえ集中治療室で加療された。生存こそしたものの、脳に不可逆な後遺症を残した。症例3は1日後に易刺激性、発熱、嘔気をきたしたが医療機関を受診しないまま自宅で翌日に死亡。解剖により敗血症性ショックとDICによる死亡と診断され、髄液からMenCを検出。喫煙

およびゲイバー以外にリスク要因は見つからず、HIV陽性の診断もなく、MenC予防接種歴もなかった。症例2と症例3の関連は想像できるが、症例1とこの2例との関連は不明で、過去にMSM間での流行が見られたパリやニューヨークとの関連も不明。

分子タイピングの結果、この3例ともMenCのST11, ET15とわかり、ドイツで1998年から頻繁に小流行を起こしていた株であった。PorAとFetAはET15で従前より関連していることが知られているため、*porB*と*fHbp*, *penA*のタイピングが追加で行われた。いずれも同一と分かり、上記3例の関連を示唆した。

後ろ向き疫学調査として、発生動向調査に報告された症例のうちMSMの事例を検索し、2例が追加で同定された（発症は2013年2月と2012年10月）。いずれも20代後半で、2012年10月の症例は敗血症から死亡。検体はいずれも髄膜炎菌のレファレンスラボで検査され、同じくST11だった。追加の分子タイピングでは、2013年2月の症例は上記3例とは異なる株と示唆され、複数の流行系統が示唆された。

公衆衛生的な対応としては、ベルリンでの2012年10月～2013年6月までのMSMコミュニティでのMenCによるIMD罹患率が調べられた。10万人当たり6.3症例で、エピソードとは認められなかった（ドイツでは3カ月以内に特定の地域で10万人当たり10症例以上をエピソードと定義）が、全血清型の罹患率と比べても同世代の期待値（0.65）からは10倍の高さであった。

MSM間でのIMDの集積はドイツの感染症サーベイランスネットワークとベルリンの医療従事者に通報され、症例の積極的探索が勧められた。AIDS患者支援団体はウェブサイト上でIMDに関する情報をMSM向けに発信し、HIV陽性者は無料で髄膜炎菌予防接種が勧奨されていることを周知した。地域での流行の際には勧奨の拡大が可能であり、MSMのIMD症例のなかでHIV陽性者が今のところいないことから、より広範なMSMに対する髄膜炎菌予防接種を検討している。

(Euro Surveill. 2013; 18 (28): pii=20523)

黄熱に対するワクチンと予防接種—2013年WHO方針

この黄熱に対するワクチンと予防接種のWHO方針は2003年の方針の改訂である。

背景：黄熱は現在アフリカと南米の44カ国で蔓延している。予防接種キャンペーンが中止され、予防接種率が維持されなくなった地域では、予防接種未接種者の間で黄熱がまた流行し始め、一度は根絶されたと考えられた地域（アルゼンチン北部、ブラジル南部、パラグアイ、カメルーン南部、中央アフリカ共和国、ウガンダ、スーダン等）でも大規模な流行が起こるようになった。患者の90%はアフリカで発生しており、2013年にアフリカでは8.4～17万人の重症患者と2.9～6万

人の死者が発生していた。

黄熱には患者の年齢、性、職業の分布から3つの異なる伝播サイクルがある。野生生物型はヒト以外の霊長類に感染し、ジャングルの林冠にいる蚊 (*Haemagogus* や *Aedes*) により媒介され、ヒトへの感染は偶発的に起こる。南米で多く、70~90%の感染者は森林近くで働いている若年男性である。2つ目の中間型は荒地や人家近くで *Aedes* が吸血できるアフリカの湿潤地域で認められ、ヒト以外の霊長類とヒトどちらにも感染する。3つ目の都会型は、黄熱に対する免疫が乏しいヒトが密集していてネッタイシマカが活発な地域に感染者が移動し、ウイルスがヒトからヒトへ運ばれて大規模な流行を起こす。

黄熱ウイルスはフラビウイルス属の1本鎖RNAウイルスである。感染すると無症候の場合もあるが、通常ウイルス曝露後3~6日で発症し、発熱、筋肉痛などの非特異的症状が急激に始まる。一時緩解した後15%のヒトでは2~24時間後に症状が再燃し、腎不全、黄疸、出血傾向、心筋障害が起こる。肝腎不全に至ると20~50%が通常発症から7~10日で死亡する。診断は血清IgMやIgGの検出によるが、IgMは他のフラビウイルスへの既感染があると上昇せず、逆に罹患や予防接種後は数年にわたり上昇する。IgGは少なくとも35年または生涯上昇したままとなる。特異的な治療法はない。

現在の17D系からの弱毒生ワクチンは、1927年にガーナで分離された野生株に基づき鶏胎児胚細胞で増殖させて作られており、蚊では媒介されない。ソルビトールやゼラチンが安定剤として使われているが保存剤は含まれず、凍結乾燥されている。保管は-2~-8°Cとして、使用直前に溶解液で戻した後は氷上で遮光保存し、1~6時間で破棄する。接種は0.5mlを皮下注または筋注する。健常人では10日以内に80~100%、30日以内に99%が中和抗体を獲得する。HIV感染者では接種1年後の抗体価上昇が83% (65/78) であり、HIV非感染者の97% (64/66) より有意に低かった。また、妊婦では妊娠第3期の接種で39%、妊娠第1期の接種で95%の抗体獲得率という報告がある。

頭痛や局所違和感などの軽度副反応は25%で報告され、重度副反応は3つに分類される。1つ目のアナフィラキシーは0.8/10万で発生し、卵やゼラチンアレルギーの人で多い。2つ目のワクチン関連神経疾患は、脳炎、髄膜炎、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎等で0.25~0.8/10万で発生する。3つ目のワクチン関連多臓器不全は60歳以上で多く、0.25~0.4/10万で発生し、致死率60%以上である。妊婦の接種は、自然流産が増えるという報告と主だった奇形や死産の増加はないという報告があり、メーカーは禁忌としているが、流行時には保健当局の指示に従い接種可能である。同時接種に関しては、多くのワクチンで同時接種は安全だが、MMRと一緒に接種した場合、黄熱、

麻疹、ムンプスの抗体価が有意に上昇しなかったという報告がある。

WHOの声明

黄熱ワクチン使用の一般的目的と戦略: 黄熱予防接種は、蔓延または流行地域の人を守る、それらの地域への旅行者を守る、ウイルス血症を起こした旅行者からのウイルスの国際的伝播を防ぐ、という3つの目的から行われる。すべての蔓延国で1回の黄熱ワクチンを定期接種に組み込むことが推奨される。

スケジュール: 蔓延国では黄熱ワクチンは9~12カ月に麻疹ワクチンとの同時接種が推奨される。また、導入期限が設けられるべきである。予防接種率が低い場合には大規模予防接種キャンペーンの施行が推奨される。患者報告地域では9カ月以上の全員に予防接種の機会が提供されるべきである。黄熱の危険地域に旅行者が出入りする場合、ワクチン未接種の9カ月以上の人では予防接種が勧められるべきである。他のワクチンとは同時接種が可能である。

特別な対象と禁忌: CD4細胞数200個/mm³以上で無症状のHIV感染者は接種が勧められる。臨床的に元気な小児にはHIV感染症の有無にかかわらず接種してもよい。妊婦と授乳中の女性は予防接種の利益と危険とが検討されるべきであり、カウンセリングが行われるべきである。黄熱蔓延地域または流行中は、胎児や新生児へのワクチン株感染の危険より母親の予防接種での利益が大きく、予防接種を受けた授乳中の女性では授乳での利益が大きい点が助言されるべきである。妊婦や授乳中の女性が黄熱蔓延地域に行く必要がある場合は黄熱の予防接種を受けるべきである。黄熱予防接種は6カ月未満の乳児では禁忌であり、6~8カ月の幼児では黄熱が流行中で罹患する危険が高い場合を除き勧められない。

重度の卵アレルギーや重度の免疫不全(原発性免疫不全、甲状腺疾患、CD4陽性T細胞が200未満で症状のあるHIV感染者、化学療法中の悪性新生物、最近の造血幹細胞移植、免疫抑制剤や免疫に影響を与える薬物、免疫細胞を標的とした放射線治療)では禁忌である。60歳以上の人では副反応のリスクが増すため、黄熱に罹患するリスクと予防接種後副反応のリスクとを評価検討すべきである。

サーベイランスと研究の優先度: 黄熱コントロール戦略には、疾患とワクチン副反応に関する検査機関の協力に基づくサーベイランスが含まれるべきである。HIV陽性者での免疫持続、MMR等の他の弱毒生ワクチンとの同時接種、妊婦と60歳以上の高齢者での黄熱ワクチンの安全性や免疫原性を評価するための質の高い研究が必要である。

(WHO, WER, 88, No. 27, 269-283, 2013)

(担当: 感染研・牧野, 山岸)

<病原細菌検出状況、由来ヒト・2013年8月1日現在報告数>

検体採取月別 (地研・保健所)-1

(2013年8月1日現在累計)

	2012年									
	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	21	14	10	10	42 (1)	139	170	259	197 (1)	101
Enterotoxigenic <i>E.coli</i>	2	-	-	-	2	19 (1)	3	5	25	5
Enteroinvasive <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enteropathogenic <i>E.coli</i>	4	2	-	2	4	5	7	1	6	2
Enteroggregative <i>E.coli</i>	3	4	3 (1)	-	2	6 (2)	3	1	2	7
Other diarrheagenic <i>E.coli</i>	-	1	5 (2)	4	11	10 (4)	-	6	7	46
<i>Salmonella</i> Typhi	-	1 (1)	-	2 (2)	1	-	-	3	1 (1)	-
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	1 (1)	1	1 (1)	2 (1)	1	-	-	-	-	1 (1)
<i>Salmonella</i> O4	13	12	6	10	20	25	23	31	26	18
<i>Salmonella</i> O7	14	8	8	3	15	22	25	51	26 (1)	29
<i>Salmonella</i> O8	6	4	2	1	8	26	17	35	17	26
<i>Salmonella</i> O9	7	12	3	11	11	12	8	17	41	30
<i>Salmonella</i> O3,10	-	-	1 (1)	1	1	-	-	2	-	1
<i>Salmonella</i> O1,3,19	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Salmonella</i> O11	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Salmonella</i> O13	-	-	1	-	-	1	1	1	-	-
<i>Salmonella</i> O16	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O18	1	1	-	2	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O35	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<i>Salmonella</i> O39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> group unknown	-	-	1	1	1	-	1	4	-	2
<i>Vibrio cholerae</i> O1:El Tor Ogawa,CT+	1 (1)	-	-	-	1 (1)	-	1 (1)	-	-	-
<i>Vibrio cholerae</i> non-O1&O139	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	-	-	-	-	8	4	-	7	11	-
<i>Vibrio furnissii</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Aeromonas hydrophila</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	45	53	51 (14)	55	68	84	102	75	65	65
<i>Campylobacter coli</i>	-	1	3	2	27	7	7	1	2	1
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	13	31	40	21	19	16	48	26	40
<i>Clostridium perfringens</i>	28	2	8	4	3	42	60	62	49	17
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	-	2	1	2	-	1	7	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	1	-	-	-	3	1	22	4	1
<i>Shigella dysenteriae</i> 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)
<i>Shigella flexneri</i> 1b	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 2a	-	1	2 (2)	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 2b	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 3a	1	1 (1)	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 6	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> other serovars	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> untypable	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-
<i>Shigella boydii</i> 2	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella boydii</i> 4	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<i>Shigella boydii</i> 19	-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella sonnei</i>	4 (2)	2 (2)	22 (2)	-	2 (1)	-	1	1 (1)	13 (8)	2 (2)
<i>Entamoeba histolytica</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Kudoa septempunctata</i>	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group A	80	64	81	55	27	60	26	18	17	18
<i>Streptococcus</i> group B	8	5	2	3	-	3	3	3	1	7
<i>Streptococcus</i> group C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group G	3	6	-	1	-	2	-	-	2	1
<i>Streptococcus</i> other groups	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S.dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	16	16	5	8	10	8	8	4	7
<i>Bordetella pertussis</i>	4	2	6	11	58	44	18	42	11	11
<i>Clostridium tetani</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	-	-	-	-	2	4	5	-	1	5
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	60	38	35	10	34	29	32	1	1	1
<i>Mycobacterium bovis</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
MAC	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	35	18	17	12	20	28	42	87	55	51
<i>Haemophilus influenzae</i> b	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> non-b	9	2	3	10	9	7	7	5	2	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>Enterococcus gallinarum</i>	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Leptospira interrogans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Leptospira</i> sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
合計	372 (5)	291 (4)	327 (24)	261 (4)	412 (3)	614 (7)	595 (1)	807 (2)	622 (12)	501 (4)

():輸入例再掲

検体採取月別 (地研・保健所)-2

(2013年8月1日現在累計)

2012年	2013年							合計	
11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月		
62 (2)	44	10	31 (2)	12	16 (1)	39	70 (1)	1247 (8)	Verotoxin-producing <i>E.coli</i>
-	2	-	-	3 (2)	5	3	-	74 (3)	Enterotoxigenic <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	1	-	-	1	Enteroinvasive <i>E.coli</i>
7	6	2	-	1	3 (1)	1	1	54 (1)	Enteropathogenic <i>E.coli</i>
6	1	5	1	3	2 (1)	3	2	54 (4)	Enterococcal <i>E.coli</i>
3	6	13	1	4	3	1	4	125 (6)	Other diarrheagenic <i>E.coli</i>
-	-	2 (2)	1 (1)	2 (2)	2	-	-	15 (9)	<i>Salmonella</i> Typhi
-	2 (2)	-	1 (1)	2 (1)	-	1 (1)	-	13 (9)	<i>Salmonella</i> Paratyphi A
16	13	5	4	14 (1)	8	5	10	259 (1)	<i>Salmonella</i> O4
9	9	7	2	10 (2)	-	8	4	250 (3)	<i>Salmonella</i> O7
14	-	2	2	2	1	3	3	169	<i>Salmonella</i> O8
8	8	-	1	5 (2)	2	1	1	178 (2)	<i>Salmonella</i> O9
1	3	-	-	-	-	1	-	11 (1)	<i>Salmonella</i> O3,10
-	-	-	-	-	-	-	1	3	<i>Salmonella</i> O1,3,19
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O11
-	-	-	-	-	-	-	-	4	<i>Salmonella</i> O13
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O16
1	-	-	-	-	-	-	-	5	<i>Salmonella</i> O18
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O35
1	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O39
-	1	-	-	-	1	-	-	12	<i>Salmonella</i> group unknown
-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	4 (4)	<i>Vibrio cholerae</i> O1:El Tor Ogawa,CT+
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Vibrio cholerae</i> non-O1&O139
-	-	-	1	-	-	-	-	31	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Vibrio furnissii</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	1	<i>Aeromonas hydrophila</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
58	42	27	19	36	54	58	56	1013 (14)	<i>Campylobacter jejuni</i>
5	-	1	1	1	1	2	5	67	<i>Campylobacter coli</i>
-	-	-	-	-	-	2	-	2	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>
28	17	8	28	23	12	14	32	427	<i>Staphylococcus aureus</i>
-	7	1	1	2	4	25	-	315	<i>Clostridium perfringens</i>
2	-	-	-	2	-	-	3	22	<i>Bacillus cereus</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Listeria monocytogenes</i>
-	-	2	1	1	21	1	1	59	<i>Yersinia enterocolitica</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella dysenteriae</i> 4
-	-	1 (1)	-	-	-	-	-	2 (2)	<i>Shigella flexneri</i> 1b
-	-	-	-	3	1	-	-	7 (2)	<i>Shigella flexneri</i> 2a
-	-	1 (1)	-	-	-	-	-	5 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 2b
-	-	-	-	-	-	-	-	3 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 3a
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 6
-	1 (1)	-	-	-	1	-	-	3 (1)	<i>Shigella flexneri</i> other serovars
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella flexneri</i> untypable
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella boydii</i> 2
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Shigella boydii</i> 4
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella boydii</i> 19
3 (2)	2 (2)	1 (1)	3 (1)	1	1	1 (1)	1 (1)	60 (26)	<i>Shigella sonnei</i>
-	-	-	-	-	1	-	-	1	<i>Entamoeba histolytica</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Kudoa septempunctata</i>
41	56	36	41	51	39	48	18	776	<i>Streptococcus</i> group A
-	1	-	1	-	1	-	1	39	<i>Streptococcus</i> group B
-	2	-	-	-	-	-	-	2	<i>Streptococcus</i> group C
1	1	2	-	-	3	3	1	26	<i>Streptococcus</i> group G
2	1	-	-	1	-	-	-	4	<i>Streptococcus</i> other groups
1	-	-	-	-	1	-	-	5	<i>S.dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
8	8	10	5	4	15	15	2	157	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
5	1	-	3	3	12	2	3	236	<i>Bordetella pertussis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Clostridium tetani</i>
5	3	-	-	-	2	-	2	29	<i>Legionella pneumophila</i>
-	-	5	5	6	1	-	-	258	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Mycobacterium bovis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	MAC
43	54	33	9	5	8	9	4	530	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	3	<i>Haemophilus influenzae</i> b
3	2	6	5	6	7	-	3	87	<i>Haemophilus influenzae</i> non-b
10	-	-	-	-	-	-	-	12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
-	-	2	-	-	-	-	1	5	<i>Neisseria meningitidis</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	5	<i>Enterococcus faecalis</i>
-	-	-	1	-	-	20	-	24	<i>Enterococcus faecium</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Enterococcus gallinarum</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Enterococcus casseliflavus</i>
-	46	-	-	-	63	-	-	110	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
1	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Leptospira interrogans</i>
-	-	-	-	-	-	1	-	1	<i>Leptospira</i> sp.
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Cryptococcus neoformans</i>
344 (4)	339 (5)	182 (5)	168 (5)	203 (10)	292 (3)	268 (3)	232 (2)	6830 (103)	合計

() : 輸入例再掲

報告機関別 (地研・保健所) 2013年6月検体採取分 (2013年8月1日現在)

	秋田県	山形県	福島県	栃木県	さいたま市	東京都	神奈川県	川崎市	富山県	山梨県	長野県	岐阜県	静岡県	滋賀県	京都市	神戸市
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	1	7	-	2	1	6	2	1	1	-	8	10	-	4	9	2
Enteropathogenic <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Enterogastric <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
Other diarrheagenic <i>E.coli</i>	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O4	1	-	-	-	1	3	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1
<i>Salmonella</i> O7	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Salmonella</i> O8	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O9	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O1,3,19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
<i>Aeromonas hydrophila</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	-	-	-	-	-	32	-	1	-	-	-	-	-	-	-	11
<i>Campylobacter coli</i>	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-	5	4	1	-	-	6
<i>Bacillus cereus</i>	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella sonnei</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group A	13	-	2	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group G	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> b	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> non-b	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
合計	18	27	10	2	7	47	6	2	1	9 (1)	16	14	1	4	10	21

Salmonella 血清型内訳

O4 Typhimurium	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
O4 Saintpaul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
O4 Schwarzengrund	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 I 4:i:-	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 Others	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 Not typed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
O7 Infantis	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O7 Thompson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O7 Colindale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
O8 Corvallis	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O8 Korbol	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O8 Not typed	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O9 Enteritidis	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O1,3,19 Senftenberg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-

A群溶レン菌T型内訳

T4	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T9	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T12	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T28	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TB3264	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Untypable	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(): 輸入例再掲

報告機関別 (つづき)

(2013年8月1日現在)

広島市	香川県	高知県	福岡県	長崎市	宮崎県	合計	
6	-	-	7 (1)	-	3	70 (1)	Verotoxin-producing <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	1	Enteropathogenic <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	2	Enteraggregative <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	4	Other diarrheagenic <i>E.coli</i>
-	-	-	-	1	1	10	<i>Salmonella</i> O4
-	-	-	-	-	1	4	<i>Salmonella</i> O7
-	-	-	-	-	-	3	<i>Salmonella</i> O8
-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O9
-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O1,3,19
-	-	-	-	-	-	1	<i>Aeromonas hydrophila</i>
12	-	-	-	-	-	56	<i>Campylobacter jejuni</i>
-	-	-	-	-	-	5	<i>Campylobacter coli</i>
-	1	-	-	-	-	32	<i>Staphylococcus aureus</i>
-	-	-	-	-	-	3	<i>Bacillus cereus</i>
-	-	-	-	-	-	1	<i>Yersinia enterocolitica</i>
-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella sonnei</i>
-	-	-	-	-	-	18	<i>Streptococcus</i> group A
-	-	-	-	-	-	1	<i>Streptococcus</i> group B
-	-	-	-	-	-	1	<i>Streptococcus</i> group G
-	-	-	-	-	-	2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
-	-	1	-	-	-	3	<i>Bordetella pertussis</i>
-	-	-	-	-	-	2	<i>Legionella pneumophila</i>
-	-	4	-	-	-	4	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
-	-	-	-	-	-	1	<i>Haemophilus influenzae</i> b
-	-	-	-	-	-	3	<i>Haemophilus influenzae</i> non-b
-	-	-	-	-	-	1	<i>Neisseria meningitidis</i>
-	-	-	-	-	-	1	<i>Enterococcus faecalis</i>
18	1	5	7 (1)	1	5	232 (2)	合計

Salmonella 血清型内訳

-	-	-	-	-	-	2	O4 Typhimurium
-	-	-	-	-	-	1	O4 Saintpaul
-	-	-	-	1	-	2	O4 Schwarzengrund
-	-	-	-	-	-	3	O4 I 4:i:-
-	-	-	-	-	1	1	O4 Others
-	-	-	-	-	-	1	O4 Not typed
-	-	-	-	-	-	2	O7 Infantis
-	-	-	-	-	1	1	O7 Thompson
-	-	-	-	-	-	1	O7 Colindale
-	-	-	-	-	-	1	O8 Corvallis
-	-	-	-	-	-	1	O8 Korbol
-	-	-	-	-	-	1	O8 Not typed
-	-	-	-	-	-	1	O9 Enteritidis
-	-	-	-	-	-	1	O1,3,19 Senftenberg

A群溶レン菌T型内訳

-	-	-	-	-	-	1	T4
-	-	-	-	-	-	1	T9
-	-	-	-	-	-	11	T12
-	-	-	-	-	-	1	T28
-	-	-	-	-	-	1	TB3264
-	-	-	-	-	-	3	Untypable

(): 輸入例再掲

臨床診断名別 (地研・保健所) 2013年6月～7月累計 (2013年7月31日現在)

	細菌性赤痢	腸管出血性大腸菌感染症	マラリア	レジオネラ症	劇症型溶レン菌感染症	A群溶レン菌咽頭炎	感染性胃腸炎	百日咳	マイコプラズマ肺炎	食中毒	その他	合計
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	-	140	-	-	-	-	-	-	-	-	-	140
Enteropathogenic <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	4
Enteroaggregative <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	3
Other diarrheagenic <i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2
<i>Salmonella</i> O4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>Salmonella</i> O7	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
<i>Salmonella</i> O8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	1	14
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
<i>Shigella flexneri</i> 2b	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
<i>Shigella sonnei</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-	14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
<i>Bordetella pertussis</i>	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
<i>Legionella pneumophila</i>	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	1	4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	1	6
<i>Plasmodium falciparum</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
合計	4	140	1	3	1	14	9	2	5	15	9	203

* 「病原体個票」により臨床診断名が報告された例を集計
 診断名は感染症発生病動向調査対象疾病+食中毒

海外渡航先別 2013年6月～7月累計 (2013年7月31日現在)

	インド	カンボジア	シンガポール	タイ	韓国	中国	ネパール	フィリピン	ベトナム	マレーシア	ラオス	ザンビア	ツバ	例数
地研・保健所														
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Shigella sonnei</i>	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
<i>Plasmodium falciparum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Echovirus 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Influenza virus A H1pdm09	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	3
Influenza virus A H3	-	-	-	1	2	1	3	-	-	-	-	-	-	5
Influenza virus B NT	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Parainfluenza virus	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Measles virus genotype H1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Dengue virus 1	1	-	-	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3
Adenovirus 3	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
検疫所														
Dengue virus NT	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Dengue virus 1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Dengue virus 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Dengue virus 3	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2

* 「病原体個票」により渡航先が報告された例を集計
 2つ以上の国/地域へ渡航した例、記載された国から来日した輸入例を含む
 NT:未同定

< ウイルス検出状況、由来ヒト・2013年7月31日現在報告数 >

検体採取月別

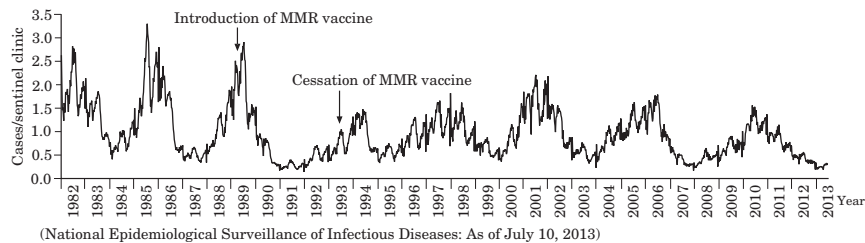
(2013年7月31日現在累計)

	2012年							2013年							合計				
	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月		4月	5月	6月	7月
Picornavirus NT	-	-	-	-	-	-	1	8	6	10	1	-	-	-	-	-	-	26	
Enterovirus NT	10	19	15	18	37	88	44	66	56	22	16	27	24	25	6	8	8	486	
Coxsackievirus A NT	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
Coxsackievirus A2	2	3	4	11	24	69	21	24	6	8	7	-	-	-	1	1	1	182	
Coxsackievirus A4	-	-	3	17	125	228	43	7	3	1	2	-	1	-	1	1	-	452	
Coxsackievirus A5	-	-	1	3	7	43	25	20	6	8	2	-	1	-	-	-	-	118	
Coxsackievirus A6	1	-	1	-	1	9	10	21	15	13	16	21	8	9	24	38	86	351	
Coxsackievirus A7	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
Coxsackievirus A8	-	-	-	-	1	8	2	3	-	2	2	4	-	-	1	4	16	27	70
Coxsackievirus A9	6	16	3	26	65	113	82	64	22	17	2	3	-	3	1	4	8	436	
Coxsackievirus A10	1	-	-	3	4	8	1	3	-	-	-	-	-	-	-	1	1	23	
Coxsackievirus A12	-	-	1	-	10	11	19	16	14	7	1	-	-	-	1	-	-	80	
Coxsackievirus A14	-	-	2	-	1	2	2	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	10	
Coxsackievirus A16	11	5	3	6	26	37	16	10	9	5	8	2	-	-	-	1	5	145	
Coxsackievirus B1	1	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-	1	-	2	-	9	
Coxsackievirus B2	-	-	-	-	-	2	2	2	1	3	-	-	-	1	4	4	3	25	
Coxsackievirus B3	2	1	-	3	1	2	3	3	5	2	3	-	1	1	1	4	4	38	
Coxsackievirus B4	1	-	-	-	6	9	6	2	-	1	3	4	2	2	1	-	1	38	
Coxsackievirus B5	7	6	4	8	15	33	20	28	12	11	11	2	3	-	4	12	8	194	
Coxsackievirus B6	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
Echovirus 1	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
Echovirus 3	-	-	-	-	-	1	2	2	-	1	1	-	-	-	1	-	-	8	
Echovirus 6	1	2	-	2	7	24	32	28	31	23	22	14	10	4	3	2	7	214	
Echovirus 7	11	16	6	5	18	42	44	29	17	11	5	1	-	-	-	2	2	209	
Echovirus 9	6	4	5	11	52	58	29	13	7	3	1	1	1	-	2	-	-	198	
Echovirus 11	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	8	
Echovirus 12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	
Echovirus 14	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
Echovirus 17	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
Echovirus 18	-	1	-	1	6	-	1	11	17	3	4	5	4	4	3	-	2	62	
Echovirus 19	-	-	-	-	3	3	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	
Echovirus 20	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
Echovirus 21	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
Echovirus 25	-	-	-	-	2	1	1	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	7	
Echovirus 30	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	12	7	3	23
Poliovirus NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2	
Poliovirus 1	-	-	2	5	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	
Poliovirus 2	-	1	6	5	3	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18	
Poliovirus 3	1	-	4	4	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	
Enterovirus 68	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
Enterovirus 71	-	-	-	5	2	25	35	31	32	19	11	9	9	6	13	8	29	255	
Parvovirus NT	1	2	1	1	2	1	4	6	2	5	2	-	-	-	1	1	-	30	
Parvovirus 1	2	3	1	1	1	9	27	16	19	3	5	-	-	-	1	-	2	91	
Rhinovirus	79	93	156	191	191	145	91	104	224	133	120	70	84	98	151	133	65	2144	
Aichivirus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	
Influenza virus A not subtyped	6	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-	5	3	-	-	-	20	
Influenza virus A H1pdm09	3	1	3	-	1	-	-	11	1	5	11	45	31	17	11	14	5	160	
Influenza virus A H3	1449	952	110	23	24	31	41	88	37	70	564	2447	1127	424	142	40	10	6983	
Influenza virus B NT	78	138	76	32	7	2	6	1	2	3	6	30	43	78	39	40	12	593	
Influenza virus B/Victoria	318	372	175	35	3	-	-	-	1	12	17	66	89	85	36	2	-	1246	
Influenza virus B/Tamagata	165	186	107	23	1	1	-	-	1	-	25	113	171	210	153	111	10	1227	
Influenza virus C	3	16	12	8	13	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56	
Parainfluenza virus	38	10	18	26	162	172	113	94	77	46	16	24	10	9	28	85	111	28	1086
Respiratory syncytial virus	129	69	37	30	27	35	32	146	167	155	190	73	60	54	35	22	27	20	1351
Human metapneumovirus	60	124	102	71	29	13	10	15	15	4	11	15	52	132	107	58	19	7	844
Other coronavirus	12	7	15	4	4	3	7	10	5	26	26	16	8	9	4	2	-	162	
Mumps virus	20	10	6	8	8	16	8	9	12	7	7	17	5	11	10	6	10	170	
Measles virus genotype NT	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	1	-	-	2	-	-	-	6	
Measles virus genotype A	2	5	-	2	2	-	-	-	-	4	2	2	2	4	-	-	-	26	
Measles virus genotype B3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	
Measles virus genotype D4	4	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	
Measles virus genotype D8	15	7	-	1	-	-	1	7	-	-	-	-	-	3	4	1	-	39	
Measles virus genotype D9	5	1	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-	2	1	1	-	13	
Measles virus genotype H1	-	-	-	1	4	1	-	-	1	-	-	1	2	-	-	-	-	12	
Rubella virus genotype NT	5	1	3	2	5	3	9	7	8	11	9	19	35	68	145	188	105	23	646
Rubella virus genotype 1a	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	3	
Rubella virus genotype 1E	1	-	-	3	4	8	9	6	2	2	-	7	5	-	-	-	2	4	60
Rubella virus genotype 2B	6	5	7	4	9	28	29	13	6	14	26	35	53	66	66	21	11	395	
Dengue virus	1	6	2	1	1	2	11	6	4	8	2	1	2	5	4	2	3	-	61
Chikungunya virus	-	-	-	-	1	2	1	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	7	
SFTS virus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	
Reovirus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	
Rotavirus group unknown	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	2	
Rotavirus group A	90	176	319	180	46	4	1	-	-	5	8	68	133	187	181	106	16	1520	
Rotavirus group C	1	2	18	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	
Adenovirus	5	5	18	22	40	9	2	-	1	11	6	5	6	15	16	16	2	179	
Norovirus genogroup unknown	12	14	6	9	3	1	4	1	5	21	8	5	1	2	5	6	-	105	
Norovirus genogroup I	18	30	25	17	20	1	11	3	2	15	14	13	13	59	39	22	10	5	317
Norovirus genogroup II	866	240	164	136	87	38	17	9	88	766	923	285	165	165	68	104	41	4	3681
Sapovirus genogroup unknown	18	16	22	38	26	16	4	3	3	16	22	22	56	49	52	22	10	2	392
Sapovirus genogroup I	7	5	13	13	15	1	1	1	2	10	7	12	17	27	19	15	6	-	171
Sapovirus genogroup II	-	3	12	6	21	1	1	-	-	3	4	1	5	1	4	2	-	-	64
Sapovirus genogroup III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8
Sapovirus genogroup IV	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	3	2	1	3	1	-	12
Sapovirus genogroup V	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Adenovirus NT	11	10	12	12	13	12	8	12	15	17	19	16	7	12	16	14	11	7	224
Adenovirus 1	35	22	11	29	31	21	4	12	17	17	24	20	8	19	20	23	20	3	336
Adenovirus 2	32	27	37	77	84	47	22	12	31	42	58	36	25	33	40	46	20	9	678
Adenovirus 3	10	10	11	6	17	17	6	20	8	4	15	7	6	6	3	6	12	3	167
Adenovirus 4	1	5	3	9	5	2	16	19	7	8	14	19	11	7	10	16	11	1	169
Adenovirus 5	11	11	10	19	31	7	4	3	11	3	7	7	15	7	12	5	-	-	167
Adenovirus 6	2	2	3	7	7	1	5	2	5	3	3	2	4	1	1	3	8	1	55
Adenovirus 7	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Adenovirus 8	4	-	1	2	-	-	-	1	1	1	3	-	2	-	1	-	-	-	16
Adenovirus 11	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-			

Efficacy and safety of mumps vaccines.....	221	Outbreak of human metapneumovirus infection in a welfare facility, April 2013–Chiba City.....	234
Laboratory diagnosis of mumps and differentiation of vaccine and wild strains	222	Two falciparum malaria cases that occurred in the same tourist group returning from Kenya, June 2013	235
New criteria for mumps virus classification and mumps virus genotypes circulated in Japan, 1986-2012.....	224	Rubella antibody prevalence among 20-29 year old females–data provided by a commercial laboratory, January-June, 2013.....	236
Molecular epidemiology of mumps virus isolated in Yokohama City, 1999-2012.....	226	Multidrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolated from a foreigner patient, which co-produced both NDM-1 metallo- β -lactamase and OXA-181 carbapenemase, June 2013.....	237
Pediatric cases of hearing loss caused by mumps infection.....	227	Isolation of the NDM-, KPC- and OXA-48 type carbapenemase-producing bacteria in Japan (as of July 2013).....	238
Hearing impairment caused by mumps infection and its compensation.....	228	New type carbapenemase TMB-2-producing <i>Acinetobacter soli</i> , which was isolated by blood culture of a wounded patient, May 2013	239
Natural infection of mumps and post-vaccination aseptic meningitis.....	230		
Recent mumps cases observed among the population that had received two rounds of MMR vaccinations in the USA and measures taken–as of 2013	232		
An early sign of hand, foot and mouth disease epidemic by coxsackievirus A6 for 2013–Kumamoto.....	233		

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Mumps (infectious parotitis) in Japan, as of July 2013

Figure 1. Weekly reports of mumps patients from week 1 of 1982 to week 27 of 2013, Japan



Infectious parotitis is characterized by the diffuse tender swelling of parotid glands and fever. It is called “Otafuku Flu” in Japan because the patient’s face resembles the face of the folkloric full-cheeked woman Otafuku, who may bring us good fortune. The causative agent mumps virus is a single stranded RNA virus of the negative polarity, and belongs to the family *Paramyxoviridae*, sub-family *Paramyxoviridae*, genus *Rubulavirus*. The 2012 WHO’s proposal classifies mumps virus into 12 genotypes from A to N (note: previous E and M are now classified as C and K, respectively, and E and M are absent) (see p. 224 of this issue).

Mumps virus is transmitted by droplet infection or direct contact with saliva. The basic reproduction number: R_0 (the average number of cases among the susceptible population, which one case can directly infect over the course of its infectious period) is 4-7 (R_0 is 12-18 for measles and 5-8 for rubella). The incubation period is usually 16-18 days. The communicability lasts from a few days before onset of the disease until disappearance of swelling of the parotid gland. School Health and Safety Act designates mumps infection as a category 2 school infectious disease and prohibits the school attendance for at least 5 days after the appearance of the swelling of parotid, submandibular and sublingual gland and until full recovery of general condition of the health. Asymptomatic infection cases occupying 30-35% of infections shed the virus and can become infection sources.

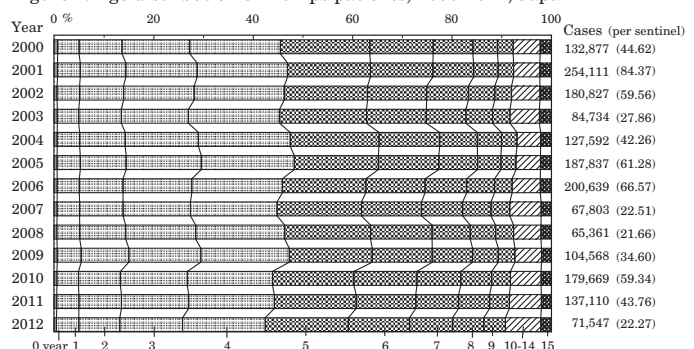
Cases notified under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: Infectious parotitis is a category V infectious disease under the Infectious Diseases Control Law (<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/402/de4021.pdf>). It is monitored at about 3,000 pediatric sentinel clinics, which reports the cases on weekly basis (Fig. 1).

Though the immunization started in 1981 on voluntary basis, the coverage remained low. As a consequence, the large scale epidemic occurred at 3-5 year intervals. In April 1989, measles-mumps-rubella (MMR) vaccine became a choice in the routine immunization. Accordingly the mumps vaccination coverage increased and mumps incidence was significantly reduced. However, the MMR vaccination was discontinued in April 1993 on account of many post-vaccination aseptic meningitis cases, which became an object of public concern (see p. 230 of this issue). Though mumps monovalent vaccine was used thereafter, large mumps epidemics recurred at 4-5 year intervals (2001-2002, 2005-2006 and 2010-2011).

According to an investigation supported by Health and Labour Sciences Research Grant (Chief Investigators: Taniguchi, K and Nagai, M), the current annual incidence of mumps infection in Japan is estimated to be between 1.356 million, which was reported in the peak year 2005 (95% confidence interval: 1.272-1.440 million) and 0.431 million, which was reported in the bottom year 2007 (95% confidence interval: 0.355-0.508 million).

Fig. 2 shows the age distribution of mumps patients reported from the pediatric sentinel clinics. The 4-year-old cases were the largest in number, followed by 5-year-old

Figure 2. Age distribution of mumps patients, 2000-2012*, Japan



(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

and 3-year-old cases; 0-1 year-old cases were few. The cases aged less than 6 years accounted for 60% and cases aged less than 10 years occupied 90% of the total. Since 2010, the proportion of cases less than 6 years of age has been decreasing and that of those above 10 years of age has been increasing.

Mumps virus isolation/detection: During January 2000 through June 2013, prefectural and municipal public health institutes (PHIs) have reported 2,462 cases, from which mumps virus was detected (as of July 18, 2013). Clinical diagnosis of them was infectious parotitis for 1,397 cases and aseptic meningitis for 764 cases (Fig. 3). Infectious parotitis cases were reports from pathogen sentinels (corresponding about 10% of pediatric sentinel clinics), and aseptic meningitis were reports from the sentinel hospitals (consisting of about 500 hospitals each with more than 300 beds).

The genotypes of the epidemic mumps virus strains change overtime in Japan. The epidemic strain in 1980's was genotype B and that in 1990's was the mixture of J and B. In 1999, it suddenly changed to the mixture of G and L and since 2000 genotype G has been predominant (see pp. 224 & 226 of this issue).

Prognosis of mumps and its complications: Prognosis of mumps is generally good, but occasionally it develops complications, such as, aseptic meningitis, sensorineural hearing loss, encephalitis, orchitis, ovaritis, pancreatitis, etc. (see p. 222 of this issue). About 1-2% of the diagnosed infectious parotitis patients develop meningitis that requires hospitalization (see pp. 222 & 230 of this issue). Hearing impairment is observed among 0.1-1% of the mumps patients, and estimatedly 700-2,300 cases of hearing impairment occur in Japan every year (see pp. 227 & 228 of this issue). Though severe bilateral sensorial hearing impairment is rare, unilateral hearing loss is frequent and such cases are often left unnoticed during the childhood. They need hearing aids and cochlear implants, and, if the disease onset is before the entry to the junior high school, speech instruction is needed (see p. 228 of this issue).

Efficacy and safety of mumps vaccine: Mumps vaccine is introduced into the routine immunization in 117 countries globally, among them 110 countries adopt two-shot schedule and 7 countries one-shot schedule. There are 76 countries that have not introduced the mumps vaccine in the routine immunization. Japan is among them and the sole developed country that is conducting mumps immunization on voluntary basis. WHO recommends the two-shot schedule rather than the one-shot schedule, because comparative studies have indicated that the two-shot schedule was more effective. However, a recent mumps outbreak in the United States among those who had received two shots necessitated the third shot to control the epidemic (see p. 232 of this issue).

More than ten mumps strains are currently used as vaccine seeds, i.e., Jeryl-Lynn (JL) strain and its derivative RIT-4385 strain with the genotype A, Leningrad-3 strain and Leningrad-Zagreb strain with the genotype N, Urabe AM9 strain with the genotype B, etc. In Japan Hoshino strain and Torii strain both with the genotype B are used as the vaccine seed virus (Urabe AM9 strain has been abandoned and Miyahara strain discontinued) (see pp. 221 & 224 of this issue).

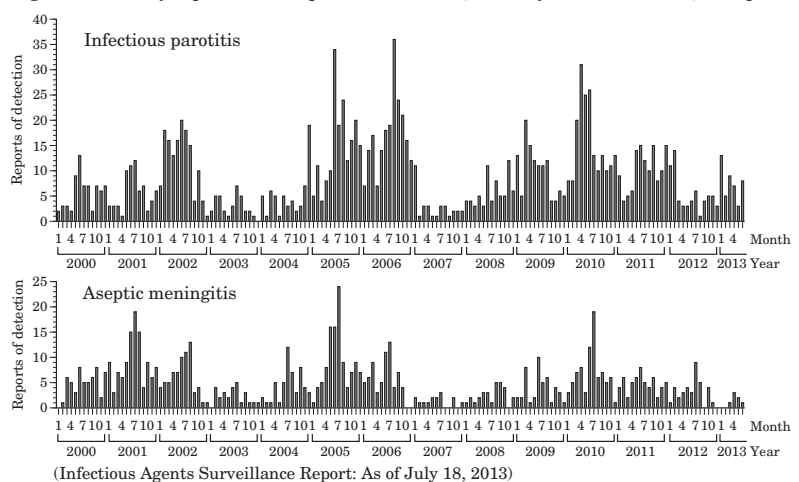
It has been suggested that vaccine effectiveness and safety were variable among vaccine strains. Vaccine effectiveness has been found comparable among Urabe AM9, Torii, Hoshino and Miyahara strains. Data obtained in the Western countries have suggested that Urabe AM9 strain has higher effectiveness than JL strain (Fact sheets on mumps: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bybc.pdf>). As for vaccine-associated adverse effects, incidence of aseptic meningitis was reportedly lower for the JL strain than for Urabe AM9, Leningrad-3, Hoshino and Torii strains. As the subclinical infection is more frequent among younger children and complication rate increases with advancement of the age in natural infections, the first dose should be given during one year of age so as to reduce the frequency of the adverse effects (see p. 221 of this issue).

Current and future challenges: The infectious parotitis has been considered as an infection with a slight ailment. Aseptic meningitis occurs in 1-2 % of the patients and total 700-2,300 sensorial hearing impairment cases occur in Japan due to the mumps infection, however. The present situation should not be left as it is.

The second recommendation from Immunization Committee of the Infectious Diseases Branch of the Ministry of Health Labour and Welfare (MHLW) Council, which was issued in May 2012, proposed further strengthening of the prevention of infectious parotitis, together with that of varicella, hepatitis B and adult pneumococcal infection. The additional resolution to the revision of the Preventive Vaccination Law declared that decision as to the incorporation of the mumps vaccine into the routine immunization should be made before the end of FY2013.

Effective control of mumps virus infection needs surveillance of child and adult patients including their vaccination history, nationwide pathogen surveillance, investigation of antibody positive rates of the Japanese population, investigation of vaccine coverage, and surveillance of vaccine-associated adverse effects. Further strengthening of collaboration between MHLW, National Institute of Infectious Diseases, PHIs, health centers and medical institutions is in need.

Figure 3. Monthly reports of mumps virus detection, January 2000-June 2013, in Japan



(Infectious Agents Surveillance Report: As of July 18, 2013)

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infectious Diseases, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.