

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.10 (No.404)

2013年10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)

小児移植医療における水痘ワクチンの重要性 3, 免疫不全宿主の重症水痘 4, 成人水痘 6 & 7, 妊娠中のVZV初感染により子宮内胎児死亡に至った1症例 8, 米国での水痘ワクチン定期接種化による水痘関連死亡の大幅な減少 9, 水痘ワクチン2回接種の必要性 10, 宮崎県の带状疱疹の疫学 12, 小豆島の带状疱疹の疫学調査 14, Ramsay Hunt 症候群 15, 水痘带状疱疹ウイルス疾患の病理 16, SFTSウイルスの国内分布調査結果 (第一報) 17, 国内感染が確認された回帰熱の2例 19, 同一ツアー内におけるデング熱, チクングニア熱発生事例 19, 流行シーズン途中で臨床症状の変化が認められた手足口病: 長野県 (松本市) 20, 無菌性髄膜炎からのエンテロウイルスの検出: 大分県 22, 滋賀県 23, MRワクチン接種後に風疹罹患した成人男性の1例: 川崎市 24, A型肝炎ウイルスによる家族内集団感染: 川崎市 25, 家族内発症2名を含むSFTS患者5名の臨床的特徴 26, 日本紅斑熱を疑われ血清診断で発疹熱と診断した1例 27, ワクチン安全性に関する報告: GACVS29

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〉 水痘・带状疱疹とそのワクチン

水痘は、水痘带状疱疹ウイルス (VZV) の初感染による疾患で、感染症法に基づく5類感染症 (届出基準は <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-19.html>), 学校保健安全法による第2種学校感染症である。水痘発症後、VZVは神経節に潜伏し、免疫低下に伴い再活性化し、带状疱疹を発症する。

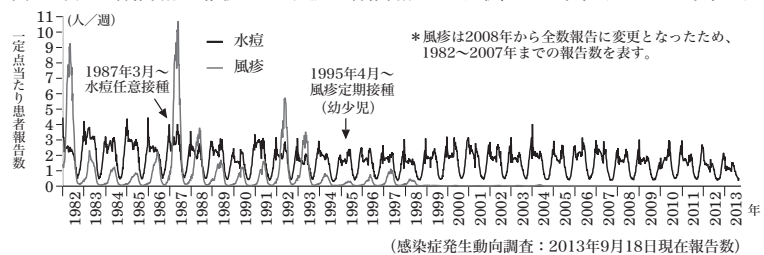
水痘患者発生状況: 流行季節は冬から春で、以後、秋にかけ漸次患者数が減少する。毎年、小児を中心に推定約100万人が発症しているが、この2~3年は、患者報告数がやや減少している (図1)。2010年までは80%近くの患者が4歳以下であったが、低年齢層への水痘ワクチン接種の増加を反映してか、その後はその割合が減少傾向にある (図2)。しかし、同じ小児科定点からの報告疾患である水痘と風疹を比較すると、1995年から男女幼児に定期接種が始まった風疹では患者が激減したのに対し、任意接種の水痘では多数の患者が報告され続けている。

重症化: VZVの感染力は強く、空気感染等で広がり、不顕性感染は極めて稀である。わが国では、ワクチン未接種で自然罹患した400人に1人以上が入院し、毎年20人弱が死亡していると推定されている (水痘ワクチンに関するファクトシート: 国立感染症研究所, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqx.pdf>)。わが国では、2004年以降、ワクチンで予防可能な疾患である麻疹, 風疹, おたふくかぜ, 水痘の中で、水痘による死亡が最も多く報告されている。

国内の多くの小児医療専門施設で、院内発症が問題となっている。徹底した感染対策を行っている小児医療機関でも、院内での水痘発症は防ぎきれず、病棟閉鎖になる場合もある (http://www.theidaten.jp/journal_cont/20130328J-41-2.htm)。

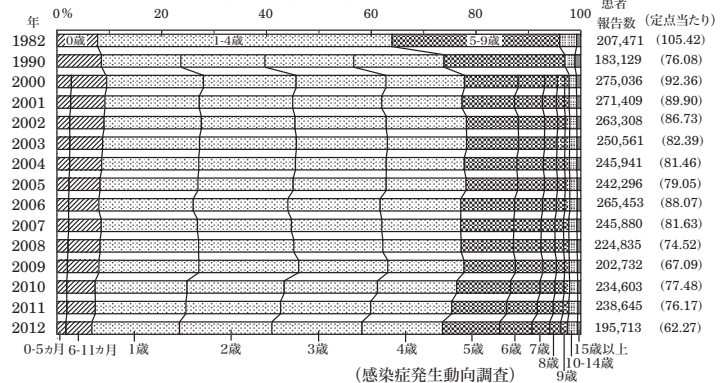
移植など免疫抑制下にある児にとっては水痘発症が致命的となるため、外来を含めた院内感染対策の徹底

図1. 水痘患者報告数の推移および風疹患者報告数*との比較, 1982年第1週~2013年第37週



(感染症発生動向調査: 2013年9月18日現在報告数)

図2. 水痘患者の年齢分布, 1982, 1990, 2000~2012年



(感染症発生動向調査)

が求められるとともに、移植患児に対する術後の水痘ワクチンの有効性・安全性を示すエビデンスが蓄積されている (本号3ページ)。さらに、白血病や悪性腫瘍などの免疫抑制状態下の患者では、病初期に特徴的な皮疹が出現せず、腹痛や腰背部痛で発症し、多臓器不全や播種性血管内凝固症候群に至る症例がある (本号4ページ)。ハイリスク児に加え、成人水痘は重症化することが多く、肺炎の合併もある (本号6&7ページ)。

妊婦が妊娠20週頃までに水痘に罹患すると、1~2%の頻度で先天性水痘症候群が発生し、胎児・新生児に重篤な障害を起し、死産に至る症例も稀に報告されている (本号8ページ)。また、分娩前5日~産褥2日間に妊産婦が水痘を発症した場合、新生児は胎盤を通してVZVに感染しているが、移行抗体がないため重篤化しやすい。

予防と治療: 水痘の積極的な予防法は罹患前の水痘ワクチン接種である。しかし、罹患歴や予防接種歴が

(2ページにつづく)

(特集つづき)

なくVZVに曝露した場合、曝露後3日以内に緊急ワクチン接種することで発症および重症化予防が可能である。健康保険適用はないが、曝露後予防に抗ヘルペスウイルス薬のアシクロビルやバラシクロビルが使われる場合もあり、海外では水痘・帯状疱疹免疫グロブリン(VZIG)も使用される。重症水痘および重症化が予測されるハイリスク児の治療にVZIGの日本での認可と供給を求める医療現場からの意見も多い。

水痘ワクチンの接種状況：日本で開発された岡株水痘生ワクチンは、その有効性および安全性からみて世界保健機関(WHO)により最も望ましい水痘ワクチンであると認められている。わが国では、ワクチン接種対象として、生後12カ月以上の水痘既往歴のない者、ハイリスク群患者やその家族、医療関係者などが挙げられている。任意接種である水痘ワクチンの接種率は正確に把握されていないが、出生数に対するワクチン出荷量を基に、30~40%程度と考えられてきた。この2~3年、ワクチン接種に対する意識の高まり、地方自治体の接種費用助成の広がりから、生産量がこれまでの2倍程度に増加している(図3)。しかし、欧米での状況を受けて2回接種が拡大しているため、生産量に比例して接種率はその分増えているというわけではない。実際の接種率を把握する手立てが必要である。なお、地域により1歳人口当たりのワクチンの出荷量に大きな差がある(図4)。

水痘ワクチンの安全性と有効性：ゼラチンフリーとなった2000年以降、健常児への接種で重篤な副反応は発生していない。また、ワクチン被接種者からの2次感染は極めて少なく、報告症例も世界で過去10件程度に留まっている。一方、その有効性は、1995年に定期接種となった米国での発症・入院・死亡者数の激減と

いう疫学的状況が如実に語っている(本号9ページ)。1回接種者が流行中に中等度ないしは重症水痘に罹患する頻度は5%以下であり、軽症まで含めても水痘に罹患する頻度は15~20%程度である。水痘は2回接種でほぼ完全に予防できるので、2回接種が公衆衛生学的観点からも重要である(本号10ページ)。家族の看護負担も含めた費用対効果をみると、水痘ワクチンの有用性を示唆しており、現在、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会は、定期接種化に向けた検討を行っている。

帯状疱疹：宮崎県における調査によると(本号12ページ)、80歳までに3人に1人という高頻度での発症が推定されている。小豆島での調査では、水痘抗原皮内テストが帯状疱疹のリスク評価の指標となることが示された(本号14ページ)。帯状疱疹は、皮疹だけではなく、前駆痛から疱疹後神経痛の痛みにより、生活の質(QOL)が著しく低下する。また、帯状疱疹の1病型で、顔面神経麻痺を伴うRamsay Hunt症候群は難治性である(本号15ページ)。早期治療により軽症化を図れるが、抜本的にはワクチンによる制御が重要である。

帯状疱疹の発症と細胞性免疫能の低下に相関がある。水痘ワクチンで細胞性免疫能を増強し帯状疱疹を予防できるかが検討され、米国では2006年に米国食品医薬品局により帯状疱疹ワクチンが承認された。米国での臨床治験では、帯状疱疹発症頻度、疱疹後神経痛の発生、重症例が、それぞれ50%以上減少した。わが国の水痘ワクチンは、米国の帯状疱疹ワクチンと同じ岡株であり、同程度の力価を持っている。わが国では2004年から、水痘ワクチンによって、加齢等により低下したVZVに対する細胞性免疫が増強されることが添付文書の薬効薬理の項に記載されるようになった。

検査：水痘、帯状疱疹ともに臨床的診断は比較的容易であるが、確定診断として、抗体検査が、民間の検査センターで実施されている。なお、水疱部分に多量のVZVが存在するため、水疱内容液を用いれば、ウイルス分離や核酸検査によるウイルス遺伝子検出が可能であるが、健康保険適用にはなっていない。重篤例における病理所見については、本号16ページを参照されたい。

今後、水痘ワクチンの効果の把握と安全性管理を目的として、病原体サーベイランス体制を構築する必要がある。このために必要なワクチン株と野生株の比較的簡単な判別法は、「病原体検出マニュアル：国立感染症研究所」(<http://www.nih.gov/jp/niid/ja/lab-manual.html>)に記載されている。

図3. 年別水痘ワクチンの生産量の推移, 2003~2012年

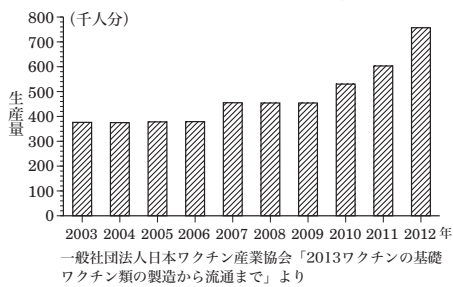
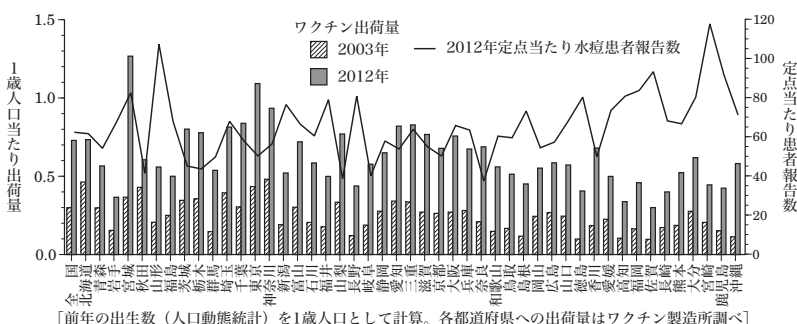


図4. 都道府県別1歳人口当たりの水痘ワクチン出荷量と定点当たりの水痘患者報告数



<特集関連情報>

小児移植医療における水痘ワクチンの重要性

はじめに

水痘带状疱疹ウイルスは、初感染で水痘、そして、再活性化によって带状疱疹をきたす。健常児が罹患した場合、多くは、合併症なく、自然治癒するが、免疫抑制状態におかれた患者が感染すると重症化し、時に致命的になる。予防接種率が低く、毎年流行を繰り返す水痘は、わが国の小児の移植医療において、非常に重要な位置を占める疾患である。

免疫抑制状態におかれた児の水痘感染症

健常児が水痘に感染した場合、発赤と水疱を伴う全身性の発疹、発熱などの症状が出現し、通常は、一過性の経過をとり、治癒するのが自然経過である¹⁾。また、経過中に、一定の割合で、皮膚の2次感染、小脳失調、脳炎、無菌性髄膜炎、横断性脊髄炎などの神経学的合併症、Reye 症候群（アスピリン服用時）、関節炎、腎炎、心筋炎などの合併症をきたすこともある。最も重要な疾患は、化学療法後の免疫抑制下や、移植後、HIV 感染者、高用量のステロイド投与時などの細胞性免疫の低下した児が罹患すると、重症化することである¹⁾。幾つかの臨床型が知られているが、発疹が長期にわたって出現したり、出血を呈する出血性水痘、内臓に発疹が出現する内向型水痘などがある。また、水痘の肺浸潤による肺炎も起こり、さらには、播種性血管内凝固症候群（DIC）の合併に伴い、急速に死亡することもある²⁾。

小児病棟内での水痘患者発生時の対応

多くの国内の小児医療専門施設では、水痘患者の院内発症が起こり³⁾、多くの免疫抑制下にある児が入院している施設では、その対応に困難を極める。その理由は、水痘が空気感染する疾患であり、伝染性が極めて高いこと、また、免疫抑制下にある児に感染すると重症化するので、早急な予防のための対応が必要となることが挙げられる⁴⁾。さらには、水痘発症48時間前から、既に感染性があるとされているので、患者が発症した時に空間を共有していた児だけではなく、その48時間前までさかのぼって、患者と接触した児を接触者とみなさなくてはいけない。接触者には、まず、児の免疫の状態、そしてワクチン接種歴の確認を行う必要がある。児の免疫状態が正常で、ワクチン接種歴がない児に対しては、接触から72時間以内の緊急ワクチン接種を行う⁴⁾。免疫抑制下にある児の場合は、発症を抑制しなくてはいけないので、ワクチン接種歴にかかわらず、アシクロビルの投与や免疫グロブリンの静注を行う。発症を予防することが最大の課題であるので、筆者の前任地である国立成育医療研究センターでは、両者を接触直後から投与していた。また、病棟の管理においては、水痘の潜伏期は10～21日であり、感

染性がある接触8日後から、発症する可能性のある児を陰圧個室で隔離、その患者数が多い場合は病棟閉鎖を行い、水痘に罹患しないことが確実な児のみが入院できることとして対応する。このようにその対応は、極めて複雑であり、患者が発症しないための入院前の確実なチェックシステムの確立、そして社会全体から疾患を少なくする努力が必要である³⁾。

移植患者におけるワクチン接種の現状とその評価法の課題

移植患者において、生ワクチンである水痘ワクチン接種は原則禁忌であるが、元々免疫不全患者を対象にデザインされ、免疫能が回復すれば接種可能なワクチンとして⁵⁾、その安全性が確認されている⁶⁾。したがって、移植患者にワクチン接種を行い、罹患、そして重症化を防ぐことが重要である。筆者の前任地では、肝移植患者に対する積極的なワクチン接種を実施しており、その免疫学的評価を前方視的に行っている⁷⁾。肝移植患者における水痘ワクチン接種は、1) 肝移植後2年以降、2) 全身状態が安定、3) 免疫抑制剤が1剤、かつ低用量という条件を満たす患者に実施しているが、現在までのデータでは、この条件を満たすと、安全に実施されている。しかしながら、液性免疫の評価からは、抗体陽転率は60～70%と低く、2回接種の必要性が示唆された。また、水痘ワクチンで見られるワクチン失敗例は、ステロイド薬投与歴との強い関連があり、投与歴のある患者では、追加接種の必要性が示唆された。今後、より多くの検体の解析と、現在検索中のELISPOTを用いた細胞性免疫の評価を加え、さらなるデータの蓄積を行い、移植患者における水痘ワクチンをより安全に、より効果のある形で投与できるようにしたい。

集団免疫の重要性

ワクチン接種をした児が、その疾患から守られることはワクチンの直接効果であるが、ワクチン接種ができない児を、社会全体の接種率を上げて、疾患を社会から減らし、守ること、すなわちワクチンの間接効果、集団免疫が重要である⁸⁾。水痘は国内で開発されたワクチンであるが⁹⁾、依然、任意接種のワクチンであり、接種率は低く、社会に疾患が蔓延しており、毎年流行を繰り返している。接種率を上げるためには、接種費用を下げるのが最も重要であり、定期接種のワクチンとしての導入が急務である。

結論

水痘は、移植患者に対して非常に重要な疾患である。予防のためのワクチンは重要であるが、その経験は少なく、また、その効果を評価する方法も十分確立されていない。今後、有効かつ安全なワクチン接種ができるための基礎的データが必要である。同時に、ワクチン接種に制限のある免疫抑制患者を守る間接効果を得るためには、社会全体での接種率の上昇が必要であ

り、このワクチンの定期接種化が急務であり、これが最終的に移植患者を水痘から守ることにつながる。

(厚生労働科学研究費補助金「小児臓器移植前後におけるワクチン接種の安全性と有効性に関する研究」研究代表者 齋藤昭彦)

参考文献

- 1) Heininger U, Seward JF, Lancet 368: 1365-1376, 2006
- 2) Feldman S, *et al.*, Pediatrics 56: 388-397, 1975
- 3) 勝田友博, 他, 日本小児科学会雑誌 115(3): 647-652, 2011
- 4) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, Report of the Committee on Infectious Diseases, In. Evanston, Ill.: American Academy of Pediatrics; 2012
- 5) Kamiya H, Ito M, Curr Opin Pediatr 11: 3-8, 1999
- 6) Shinjoh M, *et al.*, Vaccine 26: 6859-6863, 2008
- 7) 厚生労働科学研究費補助金「小児臓器移植前後におけるワクチン接種の安全性と有効性に関する研究」研究代表者 齋藤昭彦
- 8) Plotkin SA, *et al.*, Vaccines, 6th ed.: Saunders/Elsevier; 2012
- 9) Takahashi M, *et al.*, Lancet 2: 1288-1290, 1974

新潟大学医歯学総合研究所
小児科学分野 齋藤昭彦

<特集関連情報>

免疫不全宿主の重症水痘—原因不明の激しい腹痛・腰背部痛には要注意

1. 免疫不全宿主における水痘の重症化

白血病や悪性腫瘍、臓器移植後、ネフローゼ症候群、膠原病などの患者は、疾患やその治療の影響により免疫不全状態にある。そしてこれら免疫不全宿主では、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染症が重症化しやすい。重症化の徴候として、新しい発疹の出現が長く続くこと、大型の水疱疹、出血性発疹、肺炎の合併などが知られているが、重症水痘の病型はそれだけではない。病初期には特徴的な皮疹が出現せず、水痘とは気付かれずに経過する症例が存在する。

そのような症例で、しばしば認められる初発症状は激しい腹痛あるいは腰背部痛である。画像検査や消化管内視鏡検査を行っても原因を特定することができず、基礎疾患の病状悪化の可能性や鑑別疾患について精査をしているうちに日数が経過し、皮疹が出現して水痘を疑った時点ですでに多臓器不全や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC) を合併しており、抗ウイルス薬などによる治療を行っても病状の改善は認められずに致死的な経過をたどる場合も多い。

表1. 腹痛・腰背部痛が初発症状であった重症水痘の国内報告例

症例	年齢/性	初発症状	合併症	基礎疾患	転帰	参考文献
1	3/M	腹痛	DIC	ALL治療中	死亡(5日)	
2	8/F	腹痛	DIC	AML発見時	死亡(2日)	石川順一, 他, 臨床小児医学 28: 385-390, 1980
3	4/F	腹痛	DIC	ネフローゼ治療中	生存	
4	5/M	腰痛, 腹痛	けいれん, 肝不全, DIC	ネフローゼ治療中	死亡(5日)	川西紀昭, 他, 北里医学 20: 463-466, 1990
5	37/M	腰背部痛, 発疹	肝機能障害, DIC, 腎機能障害	腎移植後	生存	荒木俊江, 他, 重井医報 14: 29-32, 1992
6	26/M	腹痛	視力障害, 意識障害, 脳出血性梗塞, 肝機能障害	再生不良性貧血, 骨髄移植後	生存	濱西 徹, 他, 臨床血液 39: 53-58, 1998
7	6/F	腰痛	肺炎	ALL治療中	生存	加藤亜紀子, 他, 小児科臨床 52: 1799-1803, 1999
8	30/M	上腹部痛, 背部痛, 発疹	腎不全	CML, 骨髄移植後	死亡(3日)	Yagi T, <i>et al.</i> , Bone Marrow Transplantation 25: 1003-1005, 2000
9	32/M	上腹部痛	血小板減少, 消化管出血	ALL, 骨髄移植後	生存	
10	49/M	心窩部痛, 発熱	DIC, 肝機能障害	MDS, 骨髄移植後	生存	小林 光, Herpes Management 5: 7, 2001
11	19/M	腰痛	DIC, 肝炎	潰瘍性大腸炎治療中	生存	畑 泰子, 他, 近畿大学医学部雑誌 26: 345-348, 2001
12	17/M	上腹部痛, 背部痛	肝機能不全	再生不良性貧血, 骨髄移植後	生存	
13	40/M	上腹部痛	食道潰瘍, 胃潰瘍	AML, 骨髄移植後	生存	Itoh M, <i>et al.</i> , Tohoku J Exp Med 195: 61-63, 2001
14	9/M	背部痛	肝機能障害, 出血性水疱	バーキットリンパ腫治療中	生存	岩井朝幸, 他, 日本小児血液学会雑誌 16: 27-30, 2002
15	8/M	腹痛	肝機能障害, DIC	ネフローゼ治療中	死亡(3日)	清水真樹, 他, 日本小児科学会雑誌 106: 707, 2002(学会抄録)
16	7/F	腰背部痛	肝炎, DIC	アレルギー性紫斑病, 副腎皮質ステロイド薬投与中	生存	磯島 豪, 他, 神奈川医学会雑誌 30: 197, 2003(学会抄録)
17	13/F	腰痛, 紅斑	血球貪食症候群, 多臓器不全	SLE治療中	死亡(1月)	稲葉慎一郎, 他, 第47回日本リウマチ学会総会, 2003(学会抄録)
18	24/M	胸痛, 上腹部痛	肝機能障害, 血小板減少	腎移植後	生存	大森多恵, 他, 日本小児腎不全学会雑誌 24: 248-249, 2004
19	46/M	上腹部痛, 発熱	食道粘膜病変, 胃潰瘍	骨髄増殖性疾患, 骨髄移植後	生存	Takatoku M, <i>et al.</i> , Internal Medicine 43: 861-864, 2004
20	7/M	腰痛, 腹痛	肝機能障害, DIC, 肺炎, 肺炎, 急性腎不全, ARDS	ネフローゼ治療中	死亡(3月)	中林洋介, 他, 小児感染免疫 17: 309-313, 2005
21	20/M	背部痛, 発疹	肝機能障害, DIC	慢性肉芽腫症, クローン病治療中	死亡(4日)	田中香織, 他, 臨床とウイルス 33: 67, 2005(学会抄録)
22	32/F	腰背部痛, 発熱, 発疹	DIC	腎移植後	生存	松田浩明, 他, 移植 40: 474-476, 2005
23	5/F	上腹部痛	DIC, 肝炎	ALL	死亡(3日)	Matsuzaki A, Pediatr Hematol Oncol 25: 237-242, 2008
24	43/M	腰痛, 発熱	肝機能障害, 肝炎, DIC,	腎移植後	生存	岩井友明, 他, 今日の移植 22: 357-359, 2009
25	54/M	上腹部痛	腸閉塞, 消化管粘膜の発赤やびらん, 腹腔・上腸間膜動脈根部付近の脂肪濃度上昇	多発性骨髄腫, 自家末梢血幹細胞移植後	生存	山田聡志, 他, 日本消化器病学会雑誌 107: 1947-1955, 2010
26	18/F	腰痛	肝機能障害, 血小板減少	SLE治療中	生存	青藤理恵, 他, 福島医学雑誌 61: 18-23, 2011
27	40/M	腰痛, 発熱, 発疹	急性肝炎, DIC	潰瘍性大腸炎治療中	死亡(4日)	小川浩平, 他, 皮膚の科学 10: 71-75, 2011
28	13/M	上腹部痛	ウイルス性食道炎, 脳炎	ALL, 骨髄移植後	生存	金澤 崇, 他, 日本小児血液学会雑誌 15: 202-205, 2001
29	36/M	上腹部痛	肝壊死, DIC, ARDS	CML, 骨髄移植後	死亡(3日)	薬師神芳洋, 他, 感染症学雑誌 78: 64-69, 2004
30	15/M	右上腹部痛	多臓器不全	AML, 臍帯血移植, 骨髄移植後	死亡(5日)	西倉紀子, 他, 日本小児血液学会雑誌 20: 596-599, 2006
31	67/M	上腹部痛	胃粘膜の潰瘍性病変と十二指腸球部びらん	MDS, 骨髄非破壊的臍帯血移植後	生存	小沼祐一, 他, 旭川赤十字病院医学雑誌 23/24: 65-69, 2010
32	48/M	腹痛, 便秘	偽性腸閉塞	AML, 骨髄移植後	生存	谷田恵美子, 他, 日本消化器病学会雑誌 110: 839-845, 2013

DIC: 播種性血管内凝固症候群, ARDS: 急性呼吸窮迫症候群, ALL: 急性リンパ性白血病, AML: 急性骨髄性白血病, CML: 慢性骨髄性白血病, MDS: 骨髄異形成症候群, SLE: 全身性エリテマトーデス

表2. 海外関連論文一覧

著者	雑誌名	巻・頁・年	著者	雑誌名	巻・頁・年
Doki N, <i>et al.</i>	Transpl Infect Dis	15:314-318, 2013	de Jong MD, <i>et al.</i>	Lancet	357:2101-2102, 2001
Robert E, <i>et al.</i>	N Engl J Med	318:1669-1679, 1988	Hyland JM, <i>et al.</i>	Anesth Analg	97:1117-1118, 2003
Muñoz L, <i>et al.</i>	Med Clin (Barc)	111:19-22, 1998	Leena M, <i>et al.</i>	Scand J Gastroenterol	41:242-244, 2006
Kim SH, <i>et al.</i>	Pediatr Dermatol	16:208-210, 1999	Rau R, <i>et al.</i>	Pediatr Infect Dis J	27:265-268, 2008
Szabó F, <i>et al.</i>	Bone Marrow Transplant	26:231-233, 2000	Balkis MM, <i>et al.</i>	Int J Infect Dis	13:e93-95, 2009
McIlwaine LM, <i>et al.</i>	Clin Lab Haematol	23:253-254, 2001			

2. 激しい腹痛・腰背部痛で発症する重症水痘

教科書的には系統だった詳細な記載は見当たらないが、国内外で多くの論文報告がなされている。国内での報告症例を前ページ表1に海外での関連論文を表2に示した。初感染としての水痘のみならず、再活性化による播種性VZV感染症の初発症状が腹痛・腰背部痛と考えられる症例も存在する。これら症例の特徴についてまとめる。

(1) 臨床症状と経過

激しい腹痛あるいは腰背部痛が初発症状で、その後発疹が出現するまでの日数は様々であるが、数日前後の場合が多い。病期の進行とともにDICや多臓器不全を合併するが、腹痛・腰背部痛が始まった初期には、末梢血中の血小板数やその他の血液検査所見には異常を認めないこともしばしばである。

腹痛や腰背部痛で発症した時点では、発熱を伴っていない症例も多い。少なくとも、病初期から高熱が主症状の病像ではない。数日の経過で、肝機能障害、DIC、肺炎などを呈する。意識障害やけいれん、視力低下をきたした症例もあり、中枢神経症状の合併を認める頻度は比較的高い(前ページ表1:症例2, 6, 28)。

予後については、致死的な経過をたどる場合の病状の増悪は速く、死亡例では5日以内に死に至る症例が多い(前ページ表1)。発疹が出現する前に死亡した症例もある。早期の抗ウイルス薬投与により病状経過を改善できたと考えられる症例が存在するが、本症では発疹が出現した時点ですでに合併症をきたしている場合が多く、抗ウイルス薬による治療開始のタイミングの見極めは容易ではない。

(2) 多彩な基礎疾患

白血病、骨髄移植や腎移植後、悪性腫瘍、ネフローゼ症候群、膠原病、潰瘍性大腸炎、クローン病など、基礎疾患は様々である(前ページ表1)。副腎皮質ステロイド薬や抗悪性腫瘍薬の治療を受けている者がほぼ全例を占めるが、本症を発症して急性骨髄性白血病であることが判明した例もあった(前ページ表1:症例1および2)。骨髄移植患者では、慢性の移植片対宿主病(graft versus host disease, GVHD)を合併している症例が目立った。GVHDとその治療による免疫異常が、重症VZV感染症の発症に関与している可能性がある(前ページ表1:症例6)¹⁾。

(3) ウイルス学的診断

成人例の報告も多く、既往歴やワクチン歴がはっきりしない症例が多く存在する。前もって抗体価を測定

するなど、発症前の防御免疫が判明している症例は少ないが、一部の症例では抗体価は陰性であった。また、発症後の抗体価推移については、原疾患や治療の影響により健常者と同様の免疫反応が起こらない可能性があり、抗体価によるウイルス学的診断は困難である。病原体を確定診断するためには、polymerase chain reaction (PCR) 法などが必要である。

(4) 感染源

水痘あるいは带状疱疹患者などの感染源との接触歴が明らかでない症例も認められる。水痘はわが国で年間を通じて流行がみられること、感染力が強いことより、知らないうちに周囲から感染している可能性はあるが、免疫不全宿主における潜伏期間は様々で、通常より長くなる場合も想定され、感染源が特定できない場合もあると考えられる。また、明らかな水痘既往歴を有する症例も存在し、自らの体内に潜伏感染しているVZVの再活性化による病態も考えられる(前ページ表1:症例28~32)。

(5) 投与薬剤

原疾患と治療薬剤による免疫抑制の程度や詳細は様々であり、直近の投与量のみならず投与期間も影響するので、一律に論ずることはできないが、中にはそれほど大量の薬剤を使用中ではない症例の報告もある。

水痘罹患歴・予防接種歴ともに無い潰瘍性大腸炎の19歳男性は、プレドニゾロン内服2.5mg/日、リン酸ベタメタゾンナトリウム注腸3.95mg/日継続投与中に本症を発症した(前ページ表1:症例11)。潰瘍性大腸炎にて治療開始後2年半以上を経過しており、その間大量のステロイドが使用された時期はあったにしても、直近の病状増悪により薬剤の増量が行われていたのは水痘発症の7か月以上前であった。

アレルギー性紫斑病で、腹痛に対する副腎皮質ステロイド薬使用中に発症した例も報告されている(前ページ表1:症例16)。

(6) 腹痛・腰背部痛の原因

激しい腹痛・腰背部痛の原因は、解明されていない。剖検、脾動脈造影、MRI検査などにより、腹痛や腰背部痛を訴える症例で脾梗塞の所見が得られた複数の報告例があるが^{2, 3)}、全例で認められるわけではない(前ページ表1:症例14)。

消化管内視鏡検査により胃粘膜にVZV感染の存在を証明した例(前ページ表1:症例19)や、内視鏡検査による消化管出血と腹腔鏡検査による肝臓の点状出血を確認した例(前ページ表1:症例9)もある。しかし

一方で、消化管に病変は認めても痛みの程度には合致しないとしている報告は多い。さらに、腹痛や腰背部痛は認めずに水痘発症後3日目に突然死した生後17か月の健常児の剖検例の報告では⁴⁾、肺、肝臓、脾臓、消化管その他に広範なVZV感染の所見が認められていることを考えると、痛みの原因とは特定しがたい。

また、免疫抑制状態におけるVZV全身感染症の病理所見で脊髄後根神経節にVZVの侵入による病変が認められているという報告⁵⁾、病状経過中の腹部CT検査で腹腔と上腸間膜動脈根部付近の脂肪濃度上昇を認め、腹腔神経節近傍の感染や炎症を示唆する所見があるという報告(4ページ表1:症例25)より、発症初期から神経病変をきたすことによる痛みである可能性も考えられる。

3. 免疫不全宿主を水痘の脅威から守るために

基礎疾患や治療薬の影響により免疫抑制状態にありながら、通常に近い日常生活を営む者の数は、医学の進歩にともない現代社会においては増加している。そして、免疫不全宿主自身に対しては水痘生ワクチンを接種することができない場合も多い。彼らをVZV感染症の脅威から守るためには、集団免疫効果(herd immunity)を高めて社会でVZVが流行しないようにすることが有効な対処策である。そのためには、水痘ワクチンの普及すなわち定期接種化が不可欠である。

参考文献

- 1) Schiller GJ, *et al.*, Bone Marrow Transplant 7: 489-491, 1991
- 2) Rowland BP, *et al.*, J Clin Oncol 13: 1697-1703, 1995
- 3) Warrier I, *et al.*, J Pediatr 109: 305-307, 1986
- 4) Asano Y, *et al.*, Acta Paediatr Jpn 35: 348-351, 1993
- 5) 佐多徹太郎, 水痘・帯状疱疹のすべて: 70-77, メジカルビュー社, 2012

川崎医科大学小児科学 中野貴司

<特集関連情報>

成人水痘—自験例からの考察

水痘は、 α ヘルペスウイルス亜科の水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の初感染で生じる小児の急性熱性発疹症である。水痘は感染症法の5類感染症に指定されており、学校保健安全法による第2種学校感染症に分類されている。本邦では4歳以下での感染が例年全報告数の70%以上を占め、9歳までに90%が罹患すると報告されている。仕事を持つ母親が増え、集団保育の開始時期が早くなっていることが関連して最近では発症年齢のピークは1~2歳と低年齢化の傾向がみられ、毎年約100万人が罹患していると推定されている。季

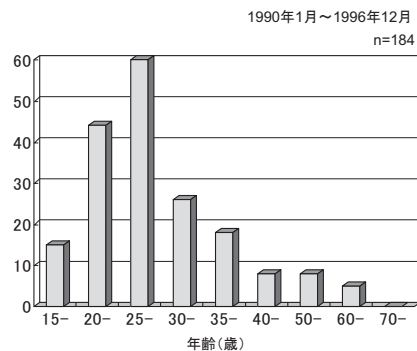


図1. 成人水痘の年齢分布

節的には毎年12~7月に多く8~11月には減少するが、この波形は毎年変わらず、気温が25°C以上になるとウイルスの感染力が低下することと、夏休みにより水痘患者との接触機会が減少するためといわれている。熱帯地方では成人までの罹患率が低いことは気温が関与している可能性を示唆している。

1987年より水痘ワクチンの任意接種が承認され、さらに公費助成の普及により、2013年度の季節性の波形が変化してきている。しかし、水痘ワクチンの普及率は45%に過ぎず、2004~2011年までのIDWRの報告¹⁾によると、小児科定点医療機関から15歳以上の成人水痘は年間0.5~0.8%にみられている。小児科定点なので実際の成人水痘は、もっと多いものと思われる。

我々の施設での1990~1996年の成人水痘の年齢分布を図1に示したが、20代に多いことがわかる。ちなみに2010(平成22)年度は4例(24~46歳)、2011(平成23)年度は9例(21~84歳)であった。60歳の典型的な水痘を経験したが、その患者以外の60歳以上の高齢者水痘は、VZV特異的IgM抗体の上昇がみられない水痘様疹で、神経節内で再活性化したウイルスが帯状疱疹のように神経を經由しないで、T細胞に感染し、血流を介して全身に播種したものと考えられている²⁾。一般に軽症に経過するが、免疫不全者の場合、播種性血管内凝固症候群を起して死亡することがある。

成人水痘では、高熱を伴うことが多く、有熱期間や発疹数ともに小児よりも多く、重症になりやすい(次ページ図2)。特に成人の場合、水痘肺炎を発症することが多いとされている³⁾。これは、小児よりも成人でskin horming markerをもつT細胞数が多いためといわれている⁴⁾。また、喫煙している患者が多い⁵⁾。多屋ら⁶⁾の全国アンケート調査によると、水痘入院患者数は、成人が小児よりも1.5倍多く、小児は水痘合併症のための入院と水痘のための入院がほぼ同数であるが、成人は水痘のために入院している。水痘入院患者1,656例中7例が死亡しており、うち小児が2例、成人が5例であり、成人の3例は50歳以上で水痘様疹と考えられる。基礎疾患のないものは2例のみである。

妊婦では、さらに免疫の低下がみられるために重症

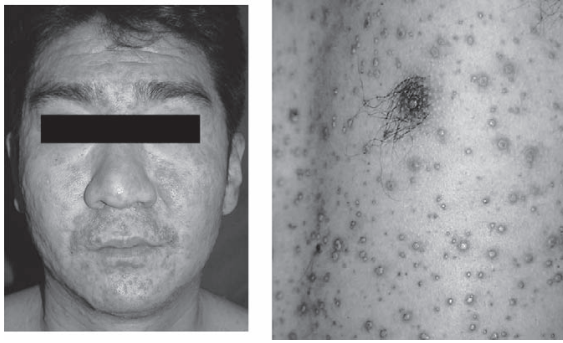


図2. 成人水痘の発疹

化しやすく、水痘に罹患した妊婦の5.2%が肺炎を発症する⁷⁾といわれている。以前は妊婦の死亡率は20~45%といわれていた⁸⁾が、有効な抗ウイルス薬が開発されてから予後は改善している。しかし、現在においても免疫抑制状態下で発症した場合は時に致死的になる。先天性水痘症候群 (congenital varicella syndrome, CVS) は、妊婦が妊娠中期に水痘に罹患した場合にみられ、13週までの報告は少ないが (0.4%)、流産になるケースが多い。CVSの好発時期は妊娠13~20週までである⁹⁾が、28週でみられたという報告もある¹⁰⁾。従って、水痘の既往のない成人にも水痘ワクチン接種が勧められる。

参考文献

- 1) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrc/1296-idwrc-1999-2011.html>
- 2) Cohen JI, *et al.*, Varicella-Zoster Virus Replication, Pathogenesis, and management, In Knipe DM, Howly PM, editors, *Virology* 5th ed, Philadelphia; Wilkins, p2773-2818, 2006
- 3) Haake DA, *et al.*, *Rev Infect Dis* 12: 788-798, 1990
- 4) Ku CC, *et al.*, *J Exp Med* 200: 917-925, 2004
- 5) Grayson ML, *et al.*, *J infect* 16: 312, 1988
- 6) 多屋馨子, 他, 厚生労働科学研究補助金 (新興・再興感染症研究事業) 「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」 (主任研究者: 岡部信彦)
- 7) Tan MP and Koren G, *Reprod Toxicol* 21: 410-420, 2006
- 8) Harger JH, *et al.*, *J Infect Dis* 185: 422-427, 2002
- 9) Enders G, *et al.*, *Lancet* 343 (8912): 1548-1551, 1994
- 10) Michie CA, *et al.*, *Pediatr Infect Dis J* 11: 1050-1053, 1992

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター
皮膚科 本田まりこ

<特集関連情報>

成人水痘—妊婦の水痘などを中心に

はじめに

水痘は、通常小児期に感染し一般に軽症で終生免疫を得ることが多い。しかし成人期の初感染は重症化しやすく、水痘肺炎などの内臓合併症を伴いやすく注意が必要である。既に免疫のある高齢者に水痘の再感染もみられる。また妊婦の初感染は児に先天性水痘症候群 (CVS) を生じる可能性がある。これらの点について概説する。

1) 成人の初感染

水痘は小児科の定点調査では95%が10歳以下で感染し、15歳以上は1%以下と頻度的に少ない。一方、兵庫県の皮膚科で行われた定点調査¹⁾では約12%と報告されており、全体としては両者の中間程度と推測される。20代に最も多く、次いで30代で、以後は極めて少なくなる。島根県での調査²⁾からは、成人水痘の頻度は増加していると考えられる。成人期の初感染増加の原因として、依然として低い予防接種率、低年齢罹患の増加、兄弟数の減少、隔離の徹底、などが考えられている。

2) 成人水痘の臨床像

成人水痘の頻度は水痘全体の中では少ないが、水痘患者は数が多い感染症なので決して稀ではなく、重症の頻度が高いので注意が必要な疾患である。小児の一般的な水痘と比較した健常成人の初感染水痘の臨床像の特徴として、1) 高い熱を伴い倦怠感、重篤感が強い、2) 皮膚粘膜症状が強い (多くの水疱を生じる)、3) 合併症として肺炎など内臓病変が多い、などの特徴がある。成人水痘が小児より重篤化する機序としては、細胞性免疫が強いため感染細胞の障害が強いこと、成人の発熱性疾患の中では頻度的に稀で診断が遅れる場合があること、などが考えられる。診断は、罹患歴、患児への接触歴などの問診、発熱などの全身症状、特徴的な中心臍窩と周囲の紅暈を伴う水疱が全身に多発する皮膚粘膜症状から容易であるが、発疹が少ない段階では難しい場合もある。検査では水疱底の塗抹標本からの水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 抗原検出が確実である。血清学的にはVZV特異的IgMの陽性、あるいはVZV-CF、またはVZV-IgGのペア血清で診断できる。一般検査では白血球、血小板減少、LDH、ALTなどの上昇、CRPの軽度上昇がみられる。鑑別診断として、その他の発熱を伴うウイルス感染症、細菌性の膿痂疹、虫刺症などが挙げられる。抗ウイルス薬の全身 (経口、または点滴) 投与で治療する。

3) 水痘肺炎

合併する内臓病変としては肺炎が多く、水痘肺炎と呼ばれる。水痘肺炎は小児では極めて稀であるが、成人では16~50%にみられ³⁾、男性、妊婦、喫煙が危険

因子で、喫煙者の発症は非喫煙者の15倍とされている。病変は皮膚同様、血行性に全身に散布されるため、早期の胸部 X 線像で散在性の結節影、粒状影がみられ、CT では2～5mmの小結節が両側びまん性にみられる。健常者の場合は一般に予後良好であるが、免疫不全者および妊婦の場合重篤化する場合がある。

4) その他の内臓病変

中枢神経合併症として成人でも水痘脳炎の報告がある。脳炎の合併は水痘の重症度にはよらない。肝・胆道・膵酵素上昇、横紋筋融解症などが合併することが知られる。

5) 妊婦の水痘

妊娠中は異なる個体である胎児を宿すため、免疫学的に多くの寛容が生じるため、さまざまな感染症に罹患して重篤になりやすい。水痘の初感染は、妊娠早期なら流産の危険性があり、中期以降は先天性水痘症候群 (CVS) の危険性が生じる。妊娠後期の水痘肺炎は重症化することが知られている。これは子宮の増大による呼吸機能の低下も関与すると考えられている³⁾。

CVSは発達遅滞を伴う種々の神経障害、四肢の頭頸部や四肢躯幹の片側性の萎縮性瘢痕などの多発先天奇形で、水痘罹患妊婦から2%程度の頻度で出生する。出生時CVSでなかった児も、高頻度に生後6カ月前後に帯状疱疹を発症する(新生児帯状疱疹)。これは児が水痘に胎内感染して、VZVが児の脳脊髄神経節に潜伏感染していたものが再帰感染して帯状疱疹として発症する。母体からの移行抗体が児の血清中から消失し始める生後4カ月前後からみられる。CVSの一部はこの帯状疱疹が胎内で発症したと考えられる⁴⁾。

妊婦が周産期に水痘に初感染する状態は周産期水痘と呼ばれ、母体からの移行免疫がない新生児が水痘に罹患し重篤な状態となりやすい極めて危険な状態である。

妊婦の水痘の治療は抗ウイルス薬が用いられるが、アシクロビルをはじめとした抗ウイルス薬はDNA合成阻害薬であり、児の発育に影響することが懸念されていた。アシクロビルについては妊娠の第2、第3三半期での多数の使用例から先天奇形の増加がみられないことが報告されていた⁵⁾が、近年妊娠の第1三半期においても同様の結果が報告⁶⁾されていて、母体の重症化、胎児への感染をなるべく防ぐ目的でアシクロビルを使用する方が望ましいと考えられるようになっていく。

6) 水痘の再感染

終生免疫と考えられてきた水痘も、再感染があることが知られるようになってきた。再感染は健常者でも稀に生じるが、特に抗体価の低下、細胞性免疫の低下した高齢者において報告⁷⁾が散見されるようになってきた。中和抗体を既に持った個体への水痘の再感染は一般的に全身症状、皮疹ともに軽症で、診断が困難な場合があるが、高齢者においては初感染の水痘と同程

度の症状を呈する例もみられる。

7) 免疫不全者の水痘

免疫抑制状態の患者においては再感染も稀ではない。特に細胞性免疫が強く抑制されている患者の場合はその感染源が外因性か内因性(帯状疱疹)か不明な例もみられる⁸⁾。免疫不全者の場合は治癒が遅延するので抗ウイルス薬治療期間の延長が望ましい。

参考文献

- 1) 小野 公, 西日本皮膚科 56: 1018-1023, 1994
- 2) 泉 信, 島根医学 29: 17-24, 2009
- 3) 水之江俊, 門田 淳, 呼吸 29: 59-62, 2010
- 4) Deguchi E, *et al.*, J Dermatol 38: 622-624, 2011
- 5) Stone KM, *et al.*, Clinical and Molecular Teratology 70: 201-207, 2004
- 6) Pasternak B, Hviid A, JAMA 304: 859-866, 2010
- 7) 尾形 彰, 他, 西日本皮膚科 51: 701-705, 1989
- 8) Imafuku S, *et al.*, J Dermatol 34: 387-389, 2007

福岡大学医学部皮膚科学
今福信一

<特集関連情報>

妊娠中の水痘帯状疱疹ウイルス初感染により妊娠第2三半期に子宮内胎児死亡に至った1症例—兵庫県

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は、ほとんどが小児期に初感染し、また、ワクチンの普及により、本邦を含め世界的にも成人の抗体保有率は90%以上であり、妊婦がVZVに初感染する頻度は0.07～0.1%と稀である^{1,2)}。妊婦が水痘に罹患した場合、母体においては重篤な水痘肺炎を引き起こす可能性があり、母体死亡率は13～14%とされる³⁾。また、児に対しては、感染時期によって、流産、先天性水痘症候群 (CVS)、早産、子宮内胎児発育不全、乳児期帯状疱疹、周産期水痘が発症する危険性がある⁴⁾。しかし、VZVの胎児に対する病原性は比較的弱く、CVSのような奇形をきたすことはあっても、妊娠第2三半期以降に子宮内胎児死亡をきたすような重篤な胎児感染の報告は、世界的にもなかった。今回、妊娠中のVZV初感染により、妊娠第2三半期に子宮内胎児死亡となり、免疫染色とPCRによりVZV胎児感染が証明された症例を経験したので報告する⁵⁾。

症例報告

31歳。1回経産婦。自然妊娠。前医で妊婦健診を受けていた。妊娠13週4日に全身性発疹が出現、近医皮膚科を受診し、水痘と診断された。14週6日に当科外来紹介初診。初診時には、顔面と体幹に痂皮化した皮疹を多数認めたが、超音波で胎児に異常を認めず、外来経過観察とした。

ウイルス検査所見

近医皮膚科受診時 (13週6日) : VZV-IgG < 2.0 mIU/

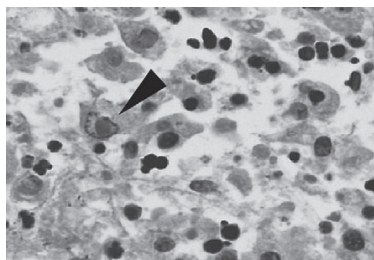


図1. 死産児の肝臓の病理所見(×400)
ガラス状～核内封入体を有する大型細胞(矢頭)

ml, VZV-IgM 7.21 C.O.I (正常値<0.8), 水疱中 VZV 抗原 (+)

当科初診時 (14週 6日): VZV-IgG 850 mIU/ml (正常値<2.0 mIU/ml), VZV-IgM 7.2 C.O.I

再診時 (妊娠16週 6日), 皮疹は軽快していたが, 超音波で胎児心拍停止と著明な胎児皮下浮腫を認めた。当科入院し, 誘発死産の結果, 17週 1日に女兒 (138g) を娩出した。患者の希望により剖検を行ったところ, 肉眼的所見で外表・内臓奇形は認められなかったが, 著明な全身浮腫および胸・腹水と肝腫大を認めた。組織学的には, 死産児の脳, 心臓, 肺, 肝臓, 膵臓, 副腎, 腎臓, 腸管, 骨髄と胎盤のすべてにおいて, 多核細胞およびすりガラス状～核内封入体を有する大型細胞が散見され (図1), 抗 VZV 抗体を用いた免疫染色で, 前述の臓器すべてにおいて陽性であった (図2)。さらに, 剖検時に採取した各種検体を PCR 検査に供したところ, 胸・腹水中 VZV-DNA $>5.0 \times 10^7$ copy/ml, 羊水中 VZV-DNA $>5.0 \times 10^7$ copy/ml, 脳組織中 VZV-DNA 陽性であった。その他, 絨毛染色体検査は正常であり, 絨毛羊膜炎は認められなかった。

考 察

妊婦の VZV 初感染は稀であるが, 母体において, 特に, 妊娠後期で重篤な水痘肺炎を, 胎児においては, 初感染の時期によって異なった病態を引き起こし得る。妊婦が妊娠第 1 三半期に VZV 初感染を起こした場合, 約 3% が流産あるいは CVS を起こすとされ, 特に, 同時期における CVS の発症率は 1% 以下とされる⁶⁾。妊娠13週～36週に水痘に罹患した場合には, 児の 2.5% が乳児期帯状疱疹を発症する。また, 分娩21日前～分娩後 2 日目までに母体初感染を起こした場合には, 周産期水痘を発症する可能性があり, 母体からの抗体移行のない分娩 5 日前～分娩後 2 日目までの母体初感染では, 児に重篤な水痘を引き起こし, かつては, 死亡率が約 30% に及ぶとされた⁶⁾。しかし, VZV の胎児に対する病原性は比較的弱いものと考えられており, これまで, 妊娠第 1 三半期 (妊娠 8 週) の流産症例で胎芽と絨毛の免疫染色, 電子顕微鏡で VZV 子宮内感染が証明された報告が 1 編あるが⁷⁾, 妊娠第 2 三半期以降では, 母体の水痘肺炎が重篤化し, 全身状態の悪化から子宮内胎児死亡に至るようなケースを除いては, VZV 胎児感染が子宮内胎児死亡の直接原因にな

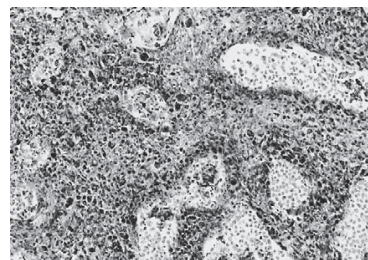


図2. 死産児の肺の抗VZV抗体免疫染色所見(×100)

り得ることを証明した報告は無かった。今回の症例は, 妊娠中の水痘が妊娠第 2 三半期に胎児死亡をきたすような重篤な胎児感染を起こし得ることを, 免疫染色と PCR 検査を用いて証明した初めての報告であり⁵⁾, 妊娠前の VZV 抗体未保有者に対するワクチン接種の必要性を考える上で, 新しい知見を提供するものと考えられる。

参考文献

- 1) Seward JF, *et al.*, J Infect Dis 197: 82-89, 2008
- 2) Sauerbrei A, *et al.*, J Perinatol 20: 548-554, 2000
- 3) Harger JH, *et al.*, J Infect Dis 185: 422-427, 2002
- 4) Gershon AA, *et al.*, Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 4th edition: 565-618, 1995
- 5) Tanimura K, *et al.*, J Med Virol 85: 935-938, 2013
- 6) Enders G, *et al.*, Lancet 343: 1548-1551, 1994
- 7) Oyer CE, *et al.*, Hum Pathol 29: 94-95, 1998

神戸大学大学院医学研究科

外科系講座産科婦人科

谷村憲司 小嶋伸恵 山田秀人

病理学講座病理学分野

山崎 隆 仙波秀峰 横崎 宏

<特集関連情報>

米国での水痘ワクチン定期接種化による水痘関連死亡の大幅な減少 (文献レビュー)

米国では1995年から水痘ワクチンが小児期に定期接種化されている。当初は12カ月～18カ月の間の1回接種と, ハイリスクな場合の追加接種として開始され, 2006年には定期的2回目の接種も勧奨された。ワクチン接種率が90%を超える地域では1995年に比して2005年には水痘の年間発生率が90%以上減少, 水痘関連死亡も, 定期化前より66%減少, 死亡率は50歳以下で74%以上減少, 特に10歳以下で約90%減少したことが観察されていた。新たに2002～2007年の水痘による死亡 (水痘死) を分析し, 米国での水痘ワクチン接種を12年間行ったことによる影響をまとめた。

方法として, 一般利用可能な死因統計を利用した。死亡診断書の中に水痘が記載されていた場合, 水痘死と定義した。2001年までの調査と比較するため, 水痘

が死亡の引き金となった直接因子であるか、死亡に影響を与えたが直接の死因に関係しない間接因子であるかによって分類した。年齢調整は2000年の国勢調査をもとに行い、年齢階級は20歳未満, 20~49歳, 50歳以上で分類した。死亡率の計算には2002~2004年と, 2005~2007年の二つの期間を用い, 1990~1994年を予防接種前の期間の代表とした。死亡はポアソン分布に従うと仮定し, 傾向検定と95%信頼区間をSASで計算, P値が0.05以下を統計的に有意とした。

水痘のハイリスク群とされる者が持っている基礎疾患を以下とした: がん, HIV 感染ないし AIDS, 免疫不全, 妊娠 (ワクチン接種不適当者でもある)。水痘の重症化として二次細菌感染, 肺炎, 中枢神経障害, 出血傾向, を合併症とした。

結果として, 直接因子による水痘死は2002~2007年に112例あった。年平均は1990~1994年の人口100万当たり0.41から, 2005~2007年の0.05へと, 88%の減少がみられた。人種差はどの時期でもみられなかった。水痘死は全年齢階級で減少し, 1990~1994年と比較して2005~2007年は20歳未満で97%, 20~49歳で90%, 50歳以上は67%の減少だった。

間接因子による水痘死は2002~2007年に116例 (年平均19.3) あった。1990~1994年と比較して2005~2007年は20歳未満で94%の減少, 20~49歳で80%の減少に対し, 50歳以上は18%の減少とその幅は小さかった。

ハイリスクな基礎疾患に関しては, 水痘が直接死因になった症例では2002~2007年の調査で12例 (112例中の11%, いずれも20歳以上の白血病やがん), 1999~2001年は14%, 1990~1994年は19%だった。基礎疾患に骨髄異形成症候群など骨髄疾患が記載された症例もみられたが, 免疫不全の状況を見定めるほどの情報は得られなかった。水痘が間接因子になった症例ではハイリスクな基礎疾患は56例 (116例中48%) にみられ, がんが52例と HIV/AIDSが4例だった。

合併症に関しては, 水痘が直接因子になった2002~2007年の症例のうち90例 (112例中の80%) は少なくとも一つ以上の水痘関連の合併症がみられた。年齢階級ごとの差は少なかった。最も多い合併症は20歳未満では二次細菌感染 (67%), 20~49歳および50歳以上では肺炎。水痘が間接因子だった症例では50例 (116例中の43%) にみられ, 二次細菌感染は19%, 肺炎は16%であった。

以下, 考察として, 水痘ワクチン1回接種の定期プログラムを12年間行ってきた結果, 水痘が直接因子となる死亡は88%減少, 特に若い世代で大きな減少だった (20歳未満で97%, 50歳未満全体で96%)。死亡例のほとんど (89%) はワクチン適応であったと考えられる。水痘が間接因子となった死亡の減少も認められた。これは定期接種導入前の費用対効果分析で仮定されたものより大きかった。水痘による死亡は少なく, ワク

チンは欠勤予防や医療資源節約に有効と考えられるが, 死亡は依然として重要な指標である。

水痘ワクチンの導入前の米国の水痘患者は90%が小児であったことから, 水痘の減少や水痘関連死亡の減少はワクチン接種プログラムの実施成功の直接的な成果といえる。さらに, 小児期への接種プログラムにより, ハイリスク化する疾患 (白血病など) に罹患する前に水痘から守られるようになる。2001年から2007年での接種率向上に伴い, さらに水痘死亡は減少している。特筆すべきは乳児期 (1歳未満) で, 2003年以降4年連続で死亡がみられていない。1歳未満はワクチン非対象であることを考えると, 集団内での高い免疫保有により, 乳児がウイルスに曝される機会を減らしたといえる。

水痘ワクチン1回接種プログラムの効果を評価した他の研究の所見も同様に水痘死亡の劇的な減少を支持している。水痘ワクチンの1回接種は水痘罹患を85%妨げ, 重症化は97~100%防ぐとされる。1回接種を受けた小児は受けていない小児に比べて中等度から重症 (皮膚病変が50か所以上) の割合が13分の1になり, 接種されると入院のリスクが67%減少するとされる。50歳以上の成人での水痘を直接因子とする死亡も67%減少していたのが新たな所見であったが, 間接因子は主に50歳未満の集団で減少していた。1回のワクチン接種では, 水痘帯状疱疹ウイルスの伝播を完全に集団内で遮断するほどの十分な集団免疫効果をもたらさない。この課題に対応するため, 2006年からは2回目の水痘ワクチン接種が定期的に勧奨されている。2回接種により液性・細胞性免疫が向上することは知られており, 2回目の接種が集団免疫を強め, ワクチン禁忌の患者に対しても防御効果を発揮することが期待される。

文献

Marin M, *et al.*, Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program, *Pediatrics* 128 (2): 214-220, 2011

国立感染症研究所感染症疫学センター 牧野友彦

<特集関連情報>

水痘ワクチン2回接種の必要性

はじめに

岡株水痘ワクチンは, 高橋らにより開発された国産ワクチンである¹⁾。その有効性は, 1996年に定期接種が開始された米国の疫学成績を見ると明らかである²⁾。しかしながら, 開発国であるわが国では任意接種のままでいまだ40%程度の接種率にとどまっている。そのため, 毎年水痘は春先になると流行し, それに伴い一部の重症例が相変わらず発生しているのが現状である。このような憂慮すべき状況を打開するために早期

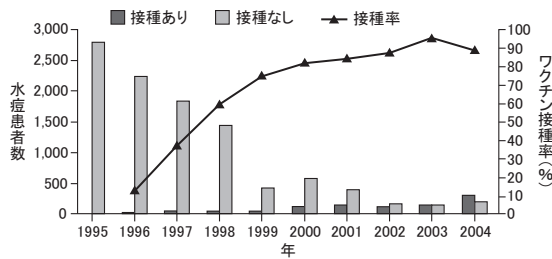


図. 水痘ワクチン定期接種導入後の米国の水痘患者のワクチン接種状況の推移 (文献7参照)
ワクチン接種率が増すとともブレックスルー水痘 (図中接種あり) の患者数が増加

の水痘ワクチン定期接種化が期待されているが、その際ワクチン2回接種の重要性がクローズアップされてきている。本稿では、水痘ワクチンの必要性とその効果について、特に2回接種の重要性に焦点を当てて概説する。

水痘ワクチンの必要性

水痘は、既にワクチンが定期接種化されている麻疹に比べると疾患重症度は低い。しかし一部に皮膚の細菌性二次感染症、脳炎/脳症や脳梗塞などの中枢神経合併症といった重篤な合併症があるうえ、昨今増加している免疫不全宿主においては致死的な経過をたどる症例もある³⁾ことから、ワクチンによる水痘予防の意義は高い。また、最近の報告では小児期の水痘ワクチン接種が後の帯状疱疹発生頻度を低下させるという報告も出てきており⁴⁾、高齢者に対する帯状疱疹ワクチンだけでなく、小児期の水痘ワクチン接種が帯状疱疹発生頻度の低下につながる可能性もある。

一般に隔離解除の目安となる皮疹の痂皮化には5～6日間を要し、その間患児看護のために保護者が仕事を休まざるを得ない。最近では共働きの家庭も多く、この場合、看護に伴う保護者の経済的損失も問題となるため、このような観点からも水痘ワクチンの必要性は高いと考えられている。欧米のみならず、わが国でも独自の水痘ワクチンについての費用対効果が算出されており⁵⁾、ワクチン2回接種を行ったとしても有益であることが示されている。

米国での定期接種化とその後の2回接種導入の経緯

米国では、1996年から岡株水痘ワクチンを使った定期接種化が進められた。本ワクチンの有効性は、ワクチン定期接種導入前後における米国の疫学的成績が如実に示している。19～35カ月児の接種率が2002年までに81%に向上し、その結果、カリフォルニア、ペンシルバニア、テキサスの3地域において全年齢層での水痘患者数が著明に減少していることが明らかとなった。この3地域で1995年と2000年の水痘患者数を比較すると、2000年には71～84%の水痘患者の減少が認められている²⁾。また、水痘に伴う劇症型溶連菌感染症は罹患部位の切断を必要とする場合も多く、症例数は多くないものの水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染に伴う disease burden としては無視できない合併症で

ある。水痘ワクチンの定期接種化は、当然ながら水痘に伴う本合併症の頻度を劇的に減少させ⁶⁾、医療経費削減の観点からも極めて大きな効果を挙げている。

しかしながらその後の米国の成績をみると、水痘患者減少に伴いナチュラルブースターの効果が減弱したことによるワクチン接種後罹患 (以下ブレックスルー水痘) 例が増加してきたことが明らかとなった (図)⁷⁾。ブレックスルー水痘は発疹数も少なく軽症であるが、感染源となりうる点から問題視されている。この成績を基に、現在米国では水痘ワクチンの2回接種が推奨されている。

本邦での水痘ワクチン2回接種スケジュール

米国では1回目と2回目を数年あけるスケジュールになっているが、同じく2回接種法で定期接種化しているドイツでは、1回目を11～14カ月と2回目を15～23カ月と間隔が狭い。この違いは、米国はナチュラルブースター効果の減衰による免疫低下を防止する点に主眼を置き、ドイツでは1回接種では不十分な抗体上昇しか得られない症例が約15%存在するため、その群について低年齢の間に十分に抗体を上昇させるために短期間での追加接種を行っている。

日本では、まずは低年齢層の水痘患者数が減少することが重要である。そのためには、ドイツのように水痘ワクチンの予防効果を確実にするための2回接種が必要となる。よって、1歳時に1回目のワクチンを接種、その後2回目は3カ月以上あけて2歳未満に接種することが望ましいとされている。我々が水痘ワクチン定期接種化を踏まえた麻疹風疹 (MR) ワクチンと水痘ワクチンの同時接種の効果と安全性を評価した研究において、接種後約1年間の経過観察期間中に10%の被接種者が水痘に罹患した。いずれも兄弟あるいは保育施設での感染で、発熱もなく軽症だった。また、少数例ではあるが接種後罹患のなかった被接種者に2回目の水痘ワクチン接種を行った結果、明確なブースター効果が確認された⁸⁾。尾崎らも、接種間隔はより長いものの水痘ワクチン2回接種による明確なブースター効果を示している⁹⁾。接種後罹患のリスクは被接種者の生活環境にもよるが、同胞がいる、保育園へ通っているといったハイリスク環境下にある場合は、なるべく早期の追加接種が望ましい。

おわりに

水痘ワクチン接種の重要性、特に2回接種の持つ意義とわが国での水痘ワクチン2回接種の考え方について概説した。近い将来のわが国での定期接種化に備え、水痘ワクチンとMRワクチン同時接種の安全性と有効性に加え、適切な2回接種スケジュールの設定が重要課題となる。今後、これらの点について科学的な根拠を準備し、なるべく早期の定期接種化導入を待ちたいと思う。

参考文献

- 1) Takahashi M, *et al.*, Lancet 2: 1288-1290, 1974
- 2) Seward JF, *et al.*, JAMA 287: 606-611, 2002
- 3) 中井英剛, 他, 小児感染免疫 23 (1): 29-34, 2011
- 4) Weinmann S, *et al.*, J Infect Dis, 2013 Aug 6 [Epub ahead of print]
- 5) 菅原民枝, 他, 感染症誌 80: 212-219, 2006
- 6) Patel RA, *et al.*, J Pediatr 144: 68-74, 2004
- 7) Chaves SS, *et al.*, N Engl J Med 356: 1121-1129, 2007
- 8) 大橋正博, 他, 小児科学会雑誌 (印刷中)
- 9) 尾崎隆男, 他, 感染症誌 87: 409-414, 2013

藤田保健衛生大学医学部小児科 吉川哲史

<特集関連情報>

宮崎県の帯状疱疹の疫学 (宮崎スタディ)

はじめに

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は水痘と帯状疱疹の病原体である。水痘に感染し、ウイルスは三叉神経節や脊髄後根神経節に潜伏感染する。そして、潜伏ウイルスが再活性化して、神経節から神経束を傷害し前駆痛を伴い下行して、片側性のデルマトーム (皮膚分節知覚帯) に帯状疱疹を生じる。帯状疱疹の最大の合併症は痛みであり、前駆痛から始まり、皮疹の回復後も長期に続く帯状疱疹後神経痛 (PHN) である。帯状疱疹の疫学は Hope-Simpson の Cirencester 住民の15年にわたる調査¹⁾に始まり、それ以降、多くの調査が行われてきた²⁻¹⁰⁾。わが国でも、病院等の帯状疱疹患者の集計や1万人以上の患者を補足した兵庫県皮膚科サーベイランス¹¹⁾等の多くの調査がある。本稿で紹介する宮崎県の帯状疱疹の調査^{12,13)}は、現在も進行中の世界で最大規模の帯状疱疹の疫学調査であり、これまでの帯状疱疹の疫学に比べ多くのことが明らかになってきている。本稿では、1997~2011年までの集計結果を紹介する¹³⁾。

対象と調査方法

1997~2011年の15年間にわたり、宮崎県皮膚科医会

表1. 宮崎県の2011年の人口、帯状疱疹患者数、人口1,000人当たり帯状疱疹発症率(1997年との比較)

年齢と性別	人口	帯状疱疹患者数	帯状疱疹発症率	
全体	全年齢	1,130,912 (0.96)	5,654 (1.33)	5.00 (1.39)
	50歳以上	548,467 (1.25)	4,107 (1.59)	7.49 (1.28)
	50歳未満	577,955 (0.79)	1,547 (0.93)	2.68 (1.19)
男性	全年齢	530,886 (0.95)	2,350 (1.31)	4.43 (1.37)
	50歳以上	243,194 (1.27)	1,637 (1.60)	6.73 (1.26)
	50歳未満	285,082 (0.78)	713 (0.92)	2.50 (1.18)
女性	全年齢	600,026 (0.97)	3,304 (1.35)	5.51 (1.40)
	50歳以上	305,273 (1.23)	2,470 (1.59)	8.09 (1.29)
	50歳未満	292,873 (0.79)	834 (0.94)	2.85 (1.19)

()内は1997年を基準にした2011年の変化率を示した。総人口の減少に比べ帯状疱疹患者数実数は増え、発症率も上昇している。50歳以上の人口は増加しているが、それ以上に患者数は増加している。50歳未満の帯状疱疹患者数は93%に減少しているが、人口は約80%に減少しているため、帯状疱疹発症率は増加している。

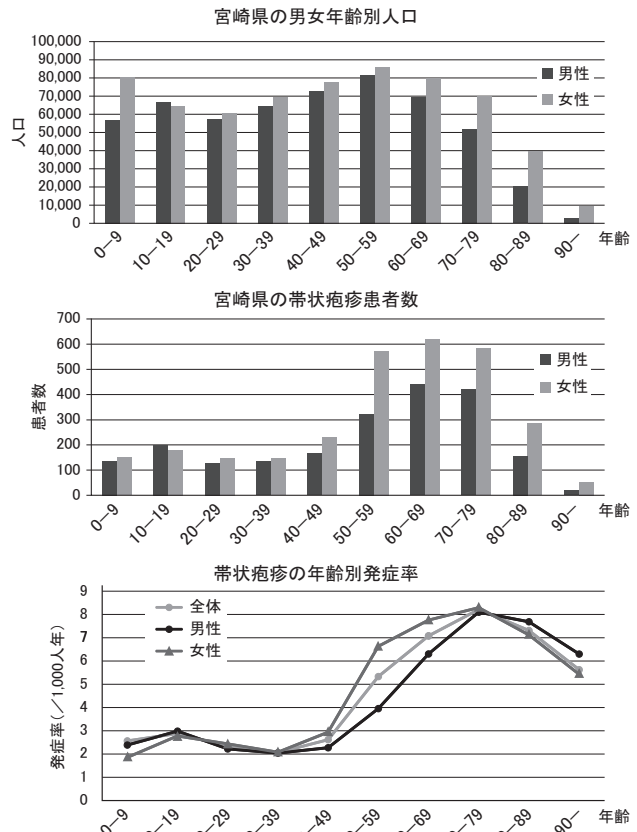


図1. 年齢群別宮崎県の人口、帯状疱疹患者数と発症率 (1997~2011年の平均)

に属する皮膚科診療所39施設と総合病院の皮膚科7施設を受診した帯状疱疹患者の性別・年齢を月ごとにまとめた。対象患者は、帯状疱疹の初診患者のみで、PHN患者は除外した。また、疑診例(蛍光抗体法等で確認できない症例)や他の宮崎県皮膚科医会所属の医療機関受診の重複患者も除外した^{12,13)}。

宮崎県の人口と帯状疱疹患者数

1997~2011年までの帯状疱疹の患者総数は75,789人(5,052.6人/年)であった。最年少は3カ月の女児で、最高齢は103歳の女性であった。男性患者は31,565人、女性患者は44,224人であった。表1に示したが、この15年間で宮崎県の人口は117万6千人から113万1千人と約4万5千人(3.8%)減少しているが、帯状疱疹患者数は毎年増加しており、1997年の4,243人から2011年は5,654人と、15年間で33.3%増加している。また発症率も、1997年の3.61/1,000人年から2011年は5.00/1,000人年となり、38.5%増加していた。15年間の平均発症率は4.38/1,000人年であった。

帯状疱疹の年齢別発症率

1997~2011年の男女別・年齢別の「人口」「帯状疱疹患者数」「帯状疱疹発症率」を図1に示した。人口の男女比に比べ、帯状疱疹患者数では、女性が有意に多いことが分かる(P<0.001)。帯状疱疹発症率は、小児期

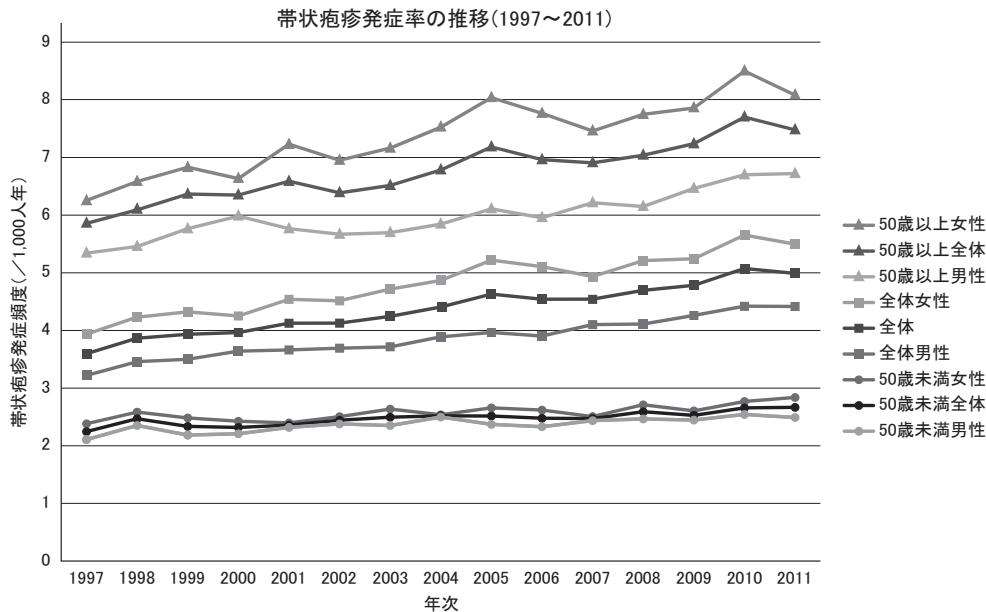


図2. 宮崎県の年齢別男女別発症率の1997年から15年間の推移

でも認められ、10代で小ピークを形成するが、20、30代でやや下がる。これは、水痘に感染して、水痘に対する免疫が落ちて、10代で带状疱疹の頻度が上がるが、20、30代では子育て世代が水痘患者と接触し、水痘に対する免疫賦活が起こり、带状疱疹頻度を若干下げているとみられる。このような微妙な変化は、年間5,000人近い患者数の捕捉によって、初めて明確になる。そして、男女ともに、50代からは带状疱疹発症率は上昇して70代にピークを形成する。このように、带状疱疹発症率が50歳以上で上昇することとPHNの発症率が高くなることから、欧米では带状疱疹ワクチンの対象となっている¹⁴⁾。

带状疱疹の増加の年次別推移

带状疱疹の発症率の1997~2011年の変化を図2に示した。带状疱疹発症率を50歳以上と50歳未満と比較すると、50歳未満の発症率は約1.19倍で、全体や50歳以上に比べ、増加は分かりにくいだが、50歳以上の男性、全体、女性は、それぞれ1.29、1.28、1.26倍と増加し、全体としては、28%の発症率の増加となっている。50歳以上の带状疱疹発症率の上昇の背景因子は不明であり、水痘や高齢化では説明できない。

带状疱疹の季節的な変動は、宮崎県のような大規模調査で初めて明らかになる特徴で、水痘の季節性流行ほど明確ではないが、鏡像関係にあり^{12, 15)}、带状疱疹は冬に減少し、夏に1.22倍増加する。水痘と带状疱疹の発症頻度は鏡像関係にあるが、その因果関係は仮説の段階であり、今後の解析が待たれる。

おわりに

宮崎県の带状疱疹の15年にわたる大規模疫学調査で、多くの情報が集積されてきている。この調査から、わが国では1年間に約60万人に带状疱疹の発症があること、80歳までに3人に1人が带状疱疹を経験する

ことが推定される。図2に示したように、带状疱疹の増加は、50歳以上の増加がその主因子であることが分かる。带状疱疹は50歳以上では、带状疱疹の皮疹だけでなく、带状疱疹の前駆痛からPHNに至る痛みにより、生活の質(QOL)が著しく低下する。带状疱疹が増加している50歳以上に対して、主要先進国では、带状疱疹を半減し、PHNを3分の1に減少させる「带状疱疹予防ワクチン」¹⁴⁾の使用が推奨されている。わが国で開発された水痘ワクチンが带状疱疹予防に適応可能となり、带状疱疹の増加に歯止めをかけることが期待される。

参考文献

- 1) Hope-Simpson RE, Proc R Soc Med 58: 9-20, 1965
- 2) Donahue JG, *et al.*, Arch Intern Med 155: 1605-1609, 1995
- 3) Gauthier A, *et al.*, Epidemiol Infect 137: 38-47, 2009
- 4) Ragozzino MW, *et al.*, Medicine (Baltimore) 61: 310-316, 1982
- 5) Chapman RS, *et al.*, Vaccine 21: 2541-2547, 2003
- 6) Schmader K, *et al.*, J Am Geriatr Soc 46: 973-977, 1998
- 7) di Luzio Paparatti U, *et al.*, J Infect 38: 116-120, 1999
- 8) Lin F, Hadler JL, J Infect Dis 181: 1897-1905, 2000
- 9) Nagasaki EM, *et al.*, J Med Virol 70 Suppl 1: S20-23, 2003
- 10) Asada H, *et al.*, J Dermatol Sci 69: 243-249, 2013
- 11) 小野公義, 西日本皮膚科 56: 763-768, 1994
- 12) Toyama N, Shiraki K, J Med Virol 81: 2053-2058, 2009

13) 外山 望, 日本臨床皮膚科学会誌 29: 799-804, 2012
 14) Oxman MN, *et al.*, N Engl J Med 352: 2271-2284, 2005
 15) Thomas SL, *et al.*, Lancet 360: 678-682, 2002
 宮崎県皮膚科医会 外山 望
 富山大学医学部ウイルス学 白木公康

<特集関連情報>

小豆島での带状疱疹の疫学調査

はじめに

带状疱疹は水痘带状疱疹ウイルス (VZV) の再活性化によって引き起こされる感染症で、年間の罹患率は1,000人当たり3~5人程度とされているが、加齢とともに増加がみられ、高齢化が進行しているわが国においては、今後ますます患者の増加が予想される。抗ヘルペスウイルス薬が登場して以来、带状疱疹の治療成績は飛躍的に向上したが、現在でも、長期にわたり带状疱疹後神経痛 (PHN) で苦しむ患者が少なくない。

米国においては、水痘ワクチンの力価を高めたワクチン (Zostavax®) を用いて、大規模臨床試験が行われた結果、その有効性が明らかとなり¹⁾、すでに带状疱疹予防ワクチンとして高齢者を対象に広く使用されている。一方わが国では、带状疱疹ワクチンは承認されておらず、発症者の疾病負担および医療費負担の軽減のために带状疱疹ワクチンの開発が期待されている。これまでに高橋らは、水痘ワクチンを高齢者に接種するとVZV 特異的細胞性免疫の増強効果がみられることを報告している²⁾。この結果をもとに、本邦では「水痘ウイルスに対して免疫能が低下した高齢者」が、水痘ワクチンの接種対象者として追加承認された。しかし、わが国の水痘ワクチンについては、まだ带状疱疹予防ワクチンとしての承認は得られていない。

そこでわれわれは、香川県小豆郡において、50歳以上の住民を対象として、コミュニティベースの前向き大規模疫学調査を実施し、带状疱疹の発生頻度、発症者における痛みの程度と持続期間、生活習慣および社

会心理的要因と細胞性免疫の程度および带状疱疹発症との関係、VZV に対する免疫の程度と带状疱疹発症や重症度との相関についての検討を行った³⁻⁶⁾ (平成20~22年度政策創業総合研究事業「带状疱疹ワクチン開発のための疫学研究」研究代表者・山西弘一、平成23~24年度政策創業マッチング研究事業「小豆郡における带状疱疹発症の大規模疫学研究」研究代表者・山西弘一)。ここでは、この大規模疫学調査により得られた解析結果の中から、主に带状疱疹と免疫との関係についての知見を紹介する。

香川県小豆郡における带状疱疹疫学研究

1) 带状疱疹およびPHNの発症率: 香川県小豆郡在住の50歳以上の12,522人を対象にして3年間の調査を行った結果、臨床症状から带状疱疹の発症を疑われた症例は438人で、そのうち396人からPCR 試験にてVZV 特異的DNA が検出された。PCR 試験結果に基づく带状疱疹の年間発症率は1.07%であった。また、带状疱疹発症者396人のうち、PHNに移行したものは57人で、移行率は14.4%であった。

2) VZVに対する細胞性免疫および液性免疫と年齢との関係: VZV 特異的細胞性免疫を調べる目的で、水痘抗原を用いた皮内テストを5,683人に行った結果、水痘皮内反応は加齢に伴い減衰することが明らかとなった⁵⁾ (図1)。一方、液性免疫 (VZV 特異的抗体価) は加齢に伴い増強する傾向がみられた。带状疱疹の発症リスクが加齢とともに上昇することを考え合わせると、带状疱疹の発症には液性免疫より細胞性免疫が強く関与しているものと推察された。

3) 带状疱疹発症リスクと水痘皮内反応との関係: 水痘皮内テストの紅斑長径が10mm 以上を陽性、10mm 未満を陰性としたとき、ハザード比は陰性者1に対して、陽性者は0.27 (95%信頼区間: 0.19-0.37) であった。すなわち陰性者の発症リスクは、陽性者と比べて3.7倍高いことがわかった。この結果から、VZV特異的細胞性免疫が带状疱疹の発症予防に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

4) 带状疱疹重症度と免疫との関係: 带状疱疹発症者について、皮疹重症度スコアや急性期・亜急性期の

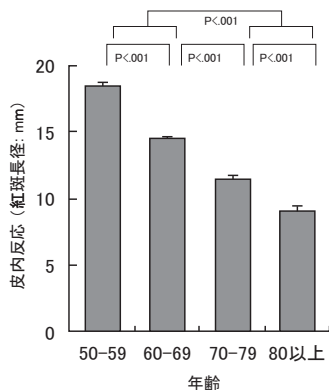


図1. 水痘皮内反応と年齢との関係

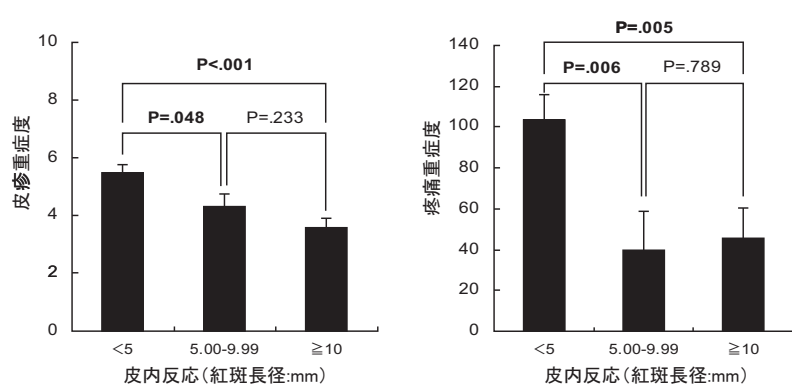


図2. 水痘皮内反応と带状疱疹重症度との関係

疼痛重症度スコアと、細胞性免疫（水痘皮内反応）および液性免疫（VZV 特異的抗体価）との関係を検討したところ、皮内反応が強いグループほど、皮疹および疼痛重症度が軽いことが判明した⁶⁾（前ページ図2）。一方、液性免疫と重症度との間には有意な相関はみられなかった。以上の結果から、VZV 特異的細胞性免疫が带状疱疹の発症予防だけでなく、重症化の予防にも重要な役割を果たしていること、一方、VZV 特異的液性免疫は带状疱疹の重症度に影響しないことが明らかになった。

5) PHNと水痘皮内反応との関係：水痘皮内テストの紅斑長径が5mm以上を陽性、5mm未満を陰性とした場合、PHNを発症するハザード比は、陰性者1に対して陽性者は僅か0.07であった（95%信頼区間：0.03-0.20）。すなわち陰性者の発症リスクは、陽性者に比べて14.3倍高いことがわかった。この結果から、VZV 特異的細胞性免疫はPHNの発症予防にも重要な役割を担っていることが明らかになった。

今後の展望

今回の疫学研究によって、日本人の高齢者における带状疱疹のコミュニティベースでの正確な発症率が明らかになった。また、带状疱疹の発症リスクや重症化の抑制に必要な細胞性免疫の程度も明らかになるなど、ワクチン開発に有益な知見が得られた。はじめに述べたように、以前の研究で、高齢者に既存の水痘ワクチンを接種することにより、VZV 特異的細胞性免疫が増強されることは既に公知となっている²⁾。この結果と今回の疫学研究の結果を考え合わせると、VZV 特異的細胞性免疫の増強効果を有する既存の水痘ワクチンを、带状疱疹の予防に利用できる可能性が大いに高まったといえる。わが国においても带状疱疹ワクチンが早期に使用可能になることを願っている。

参考文献

- 1) Oxman MN, *et al.*, N Engl J Med 352: 2271-2284, 2005
- 2) Takahashi M, *et al.*, Vaccine 21: 3845-3853, 2003
- 3) Takao Y, *et al.*, J Emidemiol 22: 167-174, 2012



図1. Ramsay Hunt症候群の耳介所見
耳介全体の腫脹および外耳道入口部に水疱形成がみとめられる

- 4) Tang H, *et al.*, J Clin Virol 55: 46-50, 2012
- 5) Okuno Y, *et al.*, Epidemiol Infect 141: 706-713, 2013
- 6) Asada H, *et al.*, J Dermatol Sci 69 (3): 243-249, 2013

奈良県立医科大学皮膚科 浅田秀夫

<特集関連情報>

Ramsay Hunt 症候群

—重症例を減らすためには何が必要か—

1. Ramsay Hunt 症候群とは

Ramsay Hunt 症候群（以下、Hunt 症候群）は、水痘带状疱疹ウイルス（VZV）によって生ずる顔面神経麻痺を主徴とする疾患であり、呼称はJames Ramsay Huntが1907年に自験例をまとめて報告¹⁾したことに由来する。小児期に罹患した水痘の口腔粘膜疹からVZVが逆行性に、あるいはウイルス血症によって顔面神経の膝神経節に到達後潜伏し、後年それが再活性化することで神経炎が生じ、腫脹した神経が骨性顔面神経管の中で自己絞扼を生じ顔面神経麻痺、すなわち顔面半側の表情筋運動障害が発症する。加えて周囲の脳神経にも波及し、耳介の発赤・水疱形成（図1）や耳痛、難聴、めまいなどを合併する特徴がある。稀に下位脳神経炎や脳炎をきたし、重篤化する²⁾。逆に顔面神経麻痺のみの症状のみで、臨床所見ではBell 麻痺（原因不明の顔面神経麻痺、近年、単純ヘルペスウイルスが関与することが明らかになった）と鑑別が困難なものをzoster sine herpeteという。

2. 治療

Hunt 症候群の治療は、ステロイドと抗ウイルス薬の投与である。我々はステロイドとして、プレドニゾロン総量600mg程度を約1週間で漸減投与、また抗ウイルス薬として、アシクロビルあるいはバラシクロビルを带状疱疹に準じた量で投与している。発症10日以降に麻痺の程度や電気診断学的検査をもとに予後を推定し、不良と診断されれば手術やリハビリを行う。

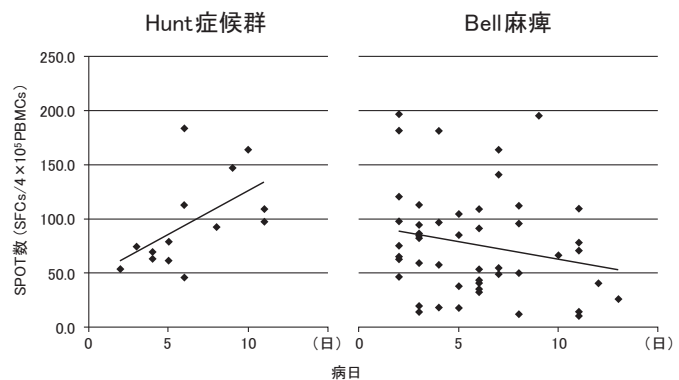


図2. Hunt症候群とBell麻痺におけるVZV特異的細胞性免疫(ELISPOT法)
Hunt症候群では発症5日以内でのspot数は全例 4×10^5 PBMC当たり100以下であり、発症初期において細胞性免疫能の低下がみられる(参考文献3から改変)

3. 診療上の問題点

Hunt 症候群は Bell 麻痺と比較して一般に予後が不良であり、自然治癒は30% (Bell 麻痺70%)、初期から十分に治療を行っても治癒は60% (Bell 麻痺90%) 程度に留まる。すなわちいったん罹患すると、麻痺が残存する可能性が高い点が Bell 麻痺と大きく異なる。また、回復途中から病的共同運動 (閉眼時に口が動く、あるいは口を動かすと同時に眼が閉じる) や患側の拘縮 (いわゆるヒョットコの顔) が著明になり、麻痺そのものに加え、これらの後遺症と一生付き合わなければならなくなる可能性も高い。顔面神経自体の変性は発症後も進行を続け、7~10日で完成する。この時点で麻痺の予後が決まる。つまり発症後速やかに、かつ十分な治療を行い、神経変性を如何に軽減するかが治療の最も重要な点である。Hunt 症候群は顔面神経麻痺から始まる例、耳痛や耳介発赤、水疱形成が先行する例、難聴やめまいが先行する例など、その発症形式は様々であり、患者は症状に応じて脳外科、耳鼻科、皮膚科、内科などを受診する。その際、診察医が Hunt 症候群の可能性を念頭に適切に投薬を行えばよいが、残念ながらそうではなかった患者に遭遇することも決して少なくない。すべての症状が揃ってから耳鼻科を紹介され受診するころには、神経変性はすでに進行・完成してしまっている。患者の顔面神経の運命は、発症後10日以内の治療が大きく左右することを、より多くの医療関係者に啓発する必要がある。患者の一番の願いは「麻痺が治る」ことである。特に若い女性患者に予後が悪いことを伝えるのは、こちらにとっても大変辛いものである。

4. 発症予防は可能か

以上のように、Hunt 症候群はいったん発症するとその約半数は完治せず、後遺症は患者にとって辛く精神的な負担が生涯にわたって続く。したがって Hunt 症候群を発症させないことが最も重要である。膝神経節への VZV 潜伏感染は、水痘罹患時の口腔粘膜疹から顔面神経の味覚枝 (鼓索神経) を逆行して生ずる。したがって、まずは水痘に罹患させない、つまり幼少児期の水痘ワクチン接種が予防に有効と考えられる。一方、水痘既往のある成人においては、ウイルス再活性化をきたさないことが肝要である。我々は顔面神経麻痺患者の VZV 特異的細胞性免疫能を IFN- γ enzyme-linked immunospot 法 (ELISPOT 法) を用いて評価した。その結果、Bell 麻痺では発症からの時間と細胞性免疫能との間に関連はみられなかったが、Hunt 症候群では発症直後では細胞性免疫能は低く、時間経過とともに増加した (前ページ図 2)³⁾。これは Hunt 症候群では、低い VZV 特異的細胞性免疫能が VZV の再活性化に関与し、麻痺発症後に免疫能が上昇した可能性を示唆する。以上の検討から、水痘既往のある成人での発症を予防するには、水痘ワクチンの接種によ

る VZV 特異的細胞性免疫能の強化が有効であると考えられる。水痘ワクチンは水痘や帯状疱疹のみならず、Hunt 症候群の予防という点からも定期接種化が望まれる。

なお、Hunt 症候群については、2011年に日本顔面神経研究会から診療の手引き⁴⁾が出版されているので参考にされたい。

付記: 顔面神経麻痺患者における VZV 特異的細胞性免疫能の解析は、神戸大学大学院医学研究科臨床ウイルス学分野教授、森康子先生との共同研究である。

参考文献

- 1) Hunt JR, J Nerv Ment Dis 34: 73-96, 1907
- 2) 乾 崇樹, 他, Facial N Res Jpn 28: 158-161, 2008
- 3) 櫛原崇宏, 他, Facial N Res Jpn 33: 2012 (印刷中)
- 4) 日本顔面神経研究会編, 顔面神経麻痺診療の手引き—Bell 麻痺と Hunt 症候群—, 金原出版, 2011, 東京
大阪医科大学感覚器機能形態医学
耳鼻咽喉科学 萩森伸一

<特集関連情報>

水痘带状疱疹ウイルス疾患の病理

水痘带状疱疹ウイルスによる疾患

水痘 (水ぼうそう) は水痘带状疱疹ウイルス (VZV) の初感染として現れる疾患である。初感染後の VZV は、脊髄後根神経節に潜伏感染し、宿主は長期間、無症状に過ごす。しかし、宿主の加齢、免疫低下に伴い、潜伏感染していた VZV が再活性化し、神経の支配領域に局限して疾患を起こしたものが帯状疱疹である¹⁾。免疫不全状態の患者では帯状疱疹から重篤な VZV の全身感染に進展する症例もある。妊娠初期 (8~20週) に水痘に罹患すると、胎児に低体重出生、四肢の形成不全、片側性皮膚癩痕、部分的筋肉萎縮、脳炎、小頭症など、先天性水痘症候群の症状が現れることがある²⁾。エイズ患者では抗レトロウイルス療法の開始後もなく、帯状疱疹が発症する例があり、免疫再構築症候群で現れる症状の一つとされる³⁾。

带状疱疹の病理

発疹は体幹部、頭頸部に多く、神経の走行に沿って、片側のみにもみられることが大きな特徴である。病理学的に、初期病変では表皮の有棘細胞層に腫大した核を持つ細胞と周囲の細胞間浮腫から水疱の形成が観察される (次ページ図)^{4,5)}。真皮浅層には血管周囲、および、毛囊、皮脂腺などの皮膚付属器官周囲にリンパ球を主体とした軽度、ないしは中等度の炎症性細胞浸潤を認める。この段階では好中球の浸潤は見られない。さらに病期が進むと、表皮内には明らかな水疱が形成され、水疱内腔に面した表皮細胞には full 型、ないしは Cowdry A 型の核内封入体を持つものが目立つようになる。免疫組織化学では、これら核内封入体を持

つ細胞の周囲だけではなく、真皮内の血管内皮、リンパ管内皮、神経周膜に広く、VZVの抗原を認める(図)⁶⁾。真皮内に多くの抗原が認められるのは帯状疱疹の特徴であり、単純ヘルペスウイルスによる水疱ではこのような真皮内への広い抗原の分布はみられない。神経周膜への感染がしばしば観察され、ときに、Schwann細胞や軸索の変性を伴い、帯状疱疹時の疼痛の原因とされる。大きな水疱が形成されると、水疱内に組織球、好中球が浸潤し、膿疱となり、やがて水疱蓋が破れ、潰瘍となる。潰瘍底部には核内封入体を伴う細胞がみられる。皮膚粘膜病変としての水痘と帯状疱疹は病理組織学的には区別できない。また、核内封入体の大きさや形態から単純ヘルペスウイルス感染と区別することは困難である。

VZVの全身感染症の病理

VZVの全身感染症としては初感染

時の水痘と、エイズ、移植患者などの免疫抑制剤を使用する患者など、宿主の免疫抑制状態に伴う全身感染症がある。全身感染症の場合、多くの症例で血中のウイルス量が増加しており、ウイルスが血行性に広がっていることが考えられる⁷⁾。また、成人例で帯状疱疹から全身感染症に及ぶ症例もある。皮膚病変は、分布が異なることを除けば、帯状疱疹と同じである。水疱形成は皮膚のみならず、口腔や消化管粘膜に見られることもあり、びらんや潰瘍の原因となる。免疫不全症を伴う全身感染ではなんらかの内臓病変を伴うことが多いと考えられる。VZVは神経のみならず、血管内皮細胞、線維芽細胞など、多くの細胞種に感染可能であり、血行性にさまざまな臓器に分布し、発症する。脾臓は主要な標的臓器の一つであり、脾柱結合組織、および周囲の赤脾髄の内皮細胞に多くの感染細胞を認める。肝臓も比較的頻度の高い標的臓器であり、グリソン鞘から肝実質の細胞まで、多くの細胞が標的となる。その他、肺、胸腺、扁桃、食道、卵巣、精巣、腎臓、膵臓、心臓、脳、神経節など、あらゆる臓器に感染細胞がみられる。いずれも、血管内皮や周囲の線維芽細胞、末梢神経などからウイルス抗原が検出される。神経組織はVZVの重要な標的であるが、帯状疱疹から髄膜炎に至る症例は頻度的には多くない。さらに、脳炎まで進む症例は極めて稀で、エイズなどの免疫不全症に報告される(図)。移植患者では、帯状疱疹として発症することが多いが、肝炎、脳炎、髄膜炎などを発症する例もみられる。移植後100日以上慢性期に発症する例が多い。

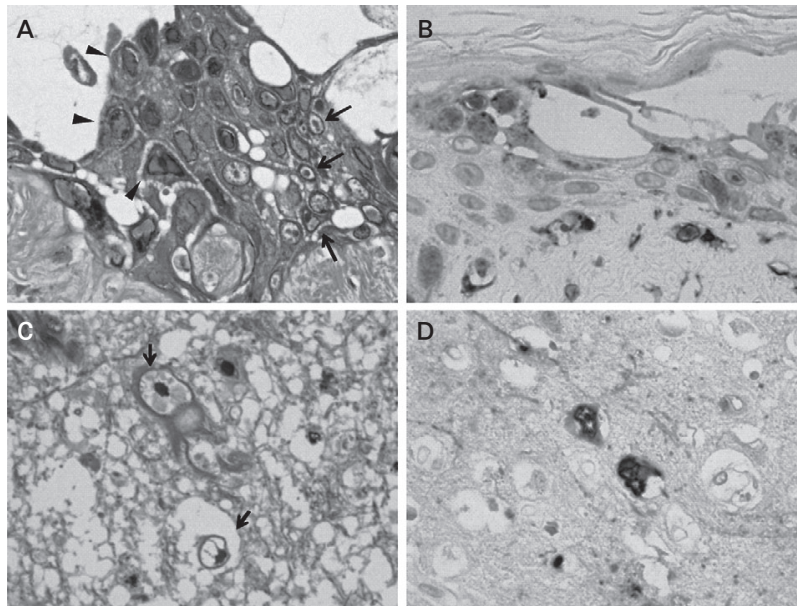


図. 水痘帯状疱疹ウイルスによる病変

(A, B) 帯状疱疹の水疱部。HE染色では表皮内水疱の壁を構成する上皮細胞にfull型(矢頭)ないしはCowdry A型(矢印)の核内封入体がみられる(A)。VZVの免疫染色では封入体を持った細胞のみならず、周囲の細胞にも抗原が検出される(B)。(C, D) エイズ患者にみられたVZV脳炎。剖検脳のHE染色では脱髄部にCowdry A型(矢印)の核内封入体を伴う腫大した細胞が認められる(C)。免疫染色ではこれらの細胞にVZV抗原が陽性となる(D)。

参考文献

- 1) Lungu O, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 92: 10980-10984, 1995
- 2) Dworsky M, *et al.*, Am J Dis Child 134: 618-619, 1980
- 3) Novak RM, *et al.*, AIDS 26: 721-730, 2012
- 4) 佐多徹太郎, 倉田 毅, 青山友三, 水痘帯状疱疹ウイルス, In: 青山友三, 南谷幹夫, 倉田 毅 編集, ウイルス感染症の臨床と病理, 東京: 医学書院, 53-56, 1991
- 5) 堤 寛, ヘルペスウイルス感染症II: 水痘・帯状疱疹ウイルス, 感染症病理アトラス, 東京: 文光堂: 153-155, 2000
- 6) Iwasaki T, *et al.*, Arch Virol Suppl: 109-119, 2001
- 7) Kimura H, *et al.*, J Clin Microbiol 38: 2447-2449, 2000

国立感染症研究所感染病理部 片野晴隆

<速報>

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの国内分布調査結果(第一報)

マダニ媒介性の重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は、2013年1月に国内の患者が初めて確認され、遺伝子検査(RT-PCR)法によるSFTSの診断検査体制が全国的に整備された。その結果、2013年春(マダニの活動開始期)以降、28名のSFTS患者が確定されている(8月26日時点)。遡り調査の結果も含めると、2005年から現在までに計39名の患者が九州・四国・中国・

近畿地方の13県(兵庫, 島根, 岡山, 広島, 山口, 徳島, 愛媛, 高知, 佐賀, 長崎, 熊本, 宮崎および鹿児島県)から報告されており, 同地域にはSFTSVウイルス(SFTSV)が分布していることが明らかである(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>)。

本病の発生が先に報告された中国では, SFTSVの主な媒介マダニはフタトゲチマダニとされ, また, ヤギ, ヒツジ, ウシ, イヌ等の動物がSFTSVの抗体を高率に保有している(すなわち, SFTSV感染歴がある)ことが報告されている。SFTSVが流行している地域では, マダニとマダニに吸血される動物との間でSFTSVが循環・保持される仕組みが成立している。ヒトはSFTSVを有するマダニに咬まれることでSFTSVに感染する(なお, 動物は感染しても発症しない。また, これまでに動物の血液等を介してSFTSVに感染し, SFTSVに罹患した患者の報告はない)。日本国内には, 命名されているものだけで47種のマダニが生息するとされるが, SFTSVを媒介するマダニの種類やその生息地域, SFTSVの保有率, 動物との相互関係等, 実態は明らかでない。SFTSVの国内分布状況を把握し, そのライフサイクルを明らかにすることは, 患者発生のリスクを評価し, 効果的な感染予防対策を立てる上で非常に重要である。

ヒトの患者血清からSFTSV遺伝子を検出する方法については既に確立され, 診断検査に用いられているが, 本年5月から開始された厚生労働科学研究「SFTSVの制圧に向けた総合的研究(研究代表者 倉田毅)」において, マダニからのSFTSV遺伝子検出法および動物のSFTSV抗体測定法が開発された。これらの新たに開発された検査法により, 既に患者が発生している地域を中心に, 一部, 発生のない地域も含めて, これまでに入手できたマダニや動物血清の検体を用いて予備的調査を実施したところ, 以下のことが明らかになった。

1) マダニについて: 中国, 四国, 近畿および中部地方(9自治体)内のいくつかの地点について調査したところ, 採取されたマダニ11種のうち, 複数のマダニ種(フタトゲチマダニ, ヒゲナガチマダニ, オオトゲチマダニ, キチマダニおよびタカサゴキラマダニ)から, SFTSV遺伝子が検出された。また, これらのSFTSV保有マダニは, 既に患者が確認されている地域(島根, 山口, 徳島, 高知, 兵庫県)だけではなく, 患者が報告されていない地域(近畿:和歌山県, 中部:福井, 山梨, 静岡県)においても確認された。

2) 動物のSFTSV抗体保有状況について: 保存血清等を用いて調査した結果, シカでは, 検体が得られた地域(19自治体)のうち, 九州(福岡, 熊本, 宮崎, 鹿児島県), 四国(愛媛県), 中国(島根, 広島, 山口県), 近畿(和歌山県)および中部(長野県)地方でSFTSV抗体陽性動物が確認されたが, その他の地域(北海道,

岩手, 栃木, 千葉, 静岡, 兵庫, 徳島, 高知, 大分県)では陽性のシカは見つからなかった。イノシシでは, 検体が得られた地域(15自治体)のうち, 九州(熊本, 鹿児島県), 四国(徳島, 香川, 愛媛, 高知県)および中国(広島県)地方で抗体陽性動物が確認されたが, その抗体陽性率は, シカの抗体陽性率に比較して低かった。また, その他の地域(千葉, 長野, 静岡, 三重, 兵庫, 島根, 大分, 宮崎県)では抗体保有イノシシは見つからなかった。さらに, 狢犬では, 検体が得られた地域(16自治体)のうち, 九州(熊本, 宮崎, 鹿児島県), 四国(香川, 高知県)地方以外に, 患者が報告されていない地域(近畿:三重県, 中部:富山, 岐阜県)でも抗体保有動物が存在した。一方, 患者発生のある広島および長崎県やその他の地域(新潟, 長野, 静岡, 愛知, 滋賀, 沖縄県)では陽性の狢犬はみつからなかった。

以上のように, 新たに開発された検査方法(マダニからのSFTSV遺伝子検出法および動物のSFTSV抗体測定法)を用いて調査したところ, SFTSV保有マダニやSFTSV抗体陽性動物が, これまでに患者発生の報告があった地域以外でも確認されたことから, 今後, さらに調査を行う必要が認められた。

今回の調査は, 過去に他の感染症の調査のために収集されたマダニや動物血清検体なども含め, 限られた期間内に, 限られた地点において採取された検体について実施されており, 地域ごとの検体数にもばらつきがあるなど, 全国や各地域の実態を網羅的に反映したものではなく, 得られた結果は暫定的なものである。今後, 研究班としては, 各自治体や関係者の協力を得ながら, 対象地域や検体採取地点, 動物の種類・頭数を広げて調査を実施することにより, マダニと動物におけるSFTSVのライフサイクルや各地域内におけるSFTSV保有マダニの分布様式・密度など, より詳細な実態解明を行っていきたい。

なお, 今回の調査にあたって御協力をいただいた, 大日本猟友会ならびに関係者の皆様に深謝申し上げます。

国立感染症研究所獣医学部

森川 茂 宇田晶彦 加来義浩 木村昌伸
今岡浩一

同 ウイルス第一部

福士秀悦 吉河智城 谷 英樹 下島昌幸
安藤秀二 西條政幸

同 昆虫医学部 澤辺京子

同 細菌第一部 川端寛樹

同 動物管理室 新倉 綾

山口大学共同獣医学部 前田 健 高野 愛

岐阜大学応用生物科学部 柳井徳磨

馬原アカリ医学研究所 藤田博己

福井大学医学部 高田伸弘

<速報>

国内感染が確認された回帰熱の2例

回帰熱はスピロヘータ科ボレリア属細菌感染による一病態であり、その病原体ボレリアはヒメダニやシラミによって媒介される。これに加えて、2011年、ロシアでマダニが媒介する *Borrelia miyamotoi* による回帰熱が報告され^{1,2)}、また2013年には米国の疫学調査により、ライム病流行地では本ボレリア感染による回帰熱症例が存在することが報告された^{3,4)}。

この回帰熱の病原体である *B. miyamotoi* は、北海道で1995年に発見されたボレリアで、*Ixodes* 属ダニによって伝播される⁵⁾。北海道やロシアでは *Ixodes persulcatus* (シュルツェマダニ) によって保菌されている。米国や欧州では *I. ricinus*, *I. scapularis*, *I. pacificus* から本菌のDNAが検出されている。また、シュルツェマダニはライム病ボレリアも伝播することが知られている。

一方で本ボレリアは培養が困難なため、これまでに適切な実験室診断法が確立されていなかったこと、また *B. miyamotoi* を媒介するマダニはライム病ボレリアも保菌している場合もあり、このボレリアとの重複感染がしばしば起こるため、臨床診断が極めて難しいことから、その実態はほとんど把握されていなかった。

国立感染症研究所では、過去にライム病が疑われた患者血清約800検体を用いた後ろ向き疫学調査を実施し、このうち発症後の有熱期に採血された2検体から *B. miyamotoi* DNAを検出した。またこのうちの1検体では *B. miyamotoi* HT31 株由来の組換えGlpQ抗原を用いた *B. miyamotoi* 特異的な抗体検査により、回復期ペア血清で抗体上昇が確認された。これら2検体は北海道在住の患者より採取されたものであり、いずれもライム病血清診断でも抗体陽性と判定されている。これら2症例は国内でのマダニ刺咬により感染したものと考えられている。いずれの症例もミノサイクリンもしくはセフトリアキソン投与により回復している。

シュルツェマダニの主な生息地域は北海道であり、その活動期は春～秋である。また本マダニは、長野県など本州中部の高山帯(標高約1,200m以上)等でも生息が確認されている。本マダニ刺咬後に起こる原因不明の発熱性疾患等を呈した患者では、ライム病に加えて本疾患を鑑別対象として加えることが必要^{1,3,6,7)}である。

参考文献

- 1) Platonov AE, *et al.*, Emerg Infect Dis 17 (10): 1816-1823, 2011
- 2) IASR 32 (12): 370-371, 2011
- 3) Krause PJ, *et al.*, N Engl J Med 368 (3): 291-293, 2013

4) IASR 34(3): 70-71, 2013

5) Fukunaga M, *et al.*, Int J Syst Bacteriol 45 (4): 804-810, 1995

6) Gugliotta JL, *et al.*, N Engl J Med 368 (3): 240-245, 2013

7) Chowdri HR, *et al.*, Ann Intern Med 159 (1): 21-27, 2013

<回帰熱の検査について>

回帰熱の検査は国立感染症研究所・細菌第一部で実施可能です。検査検体は、マダニ刺咬後に発熱、頭痛、倦怠感等を示した患者の、1) 発熱期の全血もしくは血清、2) 髄膜炎を呈した場合には髄液です。また抗体検査を依頼される場合には、回復期血清による確認が重要です。これら検査をご依頼される場合には、最寄りの保健所などへお問い合わせください。

<回帰熱に関する問合せ先>

国立感染症研究所・細菌第一部 川端寛樹

電話番号: 03-5285-1111 内線2224

電子メール: kbata(アットマーク)niid.go.jp

<速報>

同一ツアー内におけるデング熱、チクングニア熱の発生事例

カンボジアでの生活体験ツアーに参加した生徒のグループ内(小中学生8名、引率者1名)から、検疫所の入国時スクリーニングでデング熱およびチクングニア熱を同時に検出したので報告する。

ツアー内容: 2013年8月2日成田国際空港から出国し、カンボジアの視察、生活体験後、8月12日に成田国際空港へ帰国のツアー。4～8日はコンポンチャム州内の村落でそれぞれホストファミリー宅に滞在。ツアー参加者が滞在した住居は蚊の侵入が容易な家屋であり、参加者は蚊の忌避剤、蚊取り線香を使用していたが、屋外、屋内にかかわらず蚊に刺されていた。

症例1: 12歳女子生徒。検疫時の症状は、発熱(39.6°C)、頭痛、後眼窩痛、関節痛、水様性下痢、全身倦怠感。女子生徒は8月9日より発熱、頭痛、後眼窩痛、関節痛、全身倦怠感で発症し、12日より水様性下痢も認めた。12日の帰国時に、発熱を主訴とし検疫所健康相談室を訪室した。検疫所健康相談室では、渡航地、渡航期間、蚊の刺咬歴から、マラリア、デング熱、チクングニア熱の血液検査が必要であると判断し、検疫医療専門職の説明の上、採血、検査を行った。

(検査結果) デング熱 NS1 抗原イムノクロマト検査(DENGUE NS1 Ag STRIP: BIO-RAD) 陽性、デングウイルス特異的型別プライマーによるTaqMan RT-PCRでデングI型、IV型陽性。マラリア迅速検査 First Response Malaria Ag. pLDH/HRP2 Combo (Premier Medical 社製) およびアクリジンオレンジ

染色法およびギムザ染色法によるマラリア原虫顕微鏡検査は陰性、チクングニアウイルス特異的プライマーを用いたTaqMan RT-PCRは陰性。以上の結果からデングウイルスI型とIV型の重複感染疑いと診断した。重複感染を確定するために現在ウイルスを分離中である。

(経過) 検査結果を当日中に保護者へ連絡した。女子生徒は8月12日に東京都内の病院に入院し、対症治療の下に経過観察を受け、8月17日の時点で解熱した。

症例2: 14歳男子生徒。検疫時の症状は発熱(38.3°C)、頭痛、関節痛、全身倦怠感。男子生徒は8月9日に泥状便と腹痛を認めたが、消化器症状は1日ではほぼ回復した。一方、10日から発熱、頭痛、関節痛、全身倦怠感が出現し、症状が帰国時まで持続した。滞在中の蚊の刺咬歴あり。12日の帰国時に、症例1と同様に発熱を主訴とし検疫所健康相談室を訪室した。同様に、マラリア、デング熱、チクングニア熱の可能性を考慮し、血液検査を行った。

(検査結果) チクングニアウイルス特異的遺伝子陽性。マラリア迅速検査、原虫顕微鏡検査、デング熱NS1抗原、デングウイルス特異的遺伝子はいずれも陰性であった。以上の結果からチクングニアウイルス感染症と診断した。

(経過) 検査結果を保護者へ連絡し、男子生徒は8月13日に近医を受診した。外来担当医は生徒の全身状態が良好であったことから、対症治療下に外来経過観察とした。

2012年はデング熱が220例、チクングニア熱が9例報告されている¹⁾。IDWR速報データによれば2013年第33週現在、131例のデング熱が報告され、チクングニア熱は本症例が2013年の第9例目である。今回の事例では、同一の旅行行程において両感染症が同時に発生していることにおいて注目される。

デングウイルスとチクングニアウイルスは日本には常在しない。デング熱は世界では熱帯地域を中心に毎年5,000万～1億人が感染している^{2,3)}。また、デング熱の発生率は、50年の間で30倍に増加しており、今後とも増加すると予想されている⁴⁾。一方、チクングニア熱は2011(平成23)年から検疫感染症および感染症法に基づく4類感染症に指定され、日本では年間10例前後の輸入例の報告がある。主な媒介蚊はデングウイルスと同じネッタイシマカと日本にも常在するヒトスジシマカである。今回、同一の村落での感染が疑われる2症例で、それぞれデングウイルス感染(I型、IV型重複感染疑い)、チクングニアウイルス感染がみられたことから、同一地域での両感染症の循環が示唆され、様々な年齢の旅行者がこのような地域に渡航する機会が増加するのに伴い、感染に対するリスクが増加していることは明らかである。

今回の事例では、蚊に対して忌避剤や蚊取り線香を

用いるなど、蚊の刺咬に対する一般的な防御対策を行っていたが、感染を防御することはできなかった。蚊媒介性感染症が流行する地域への渡航では、渡航地域での流行状況の把握、感染リスクを低減する行動様式、旅行行程の配慮、蚊の刺咬防御に対する準備を慎重に行う必要がある。

また、渡航中、帰国時に発熱を主とする症状がみられた場合は積極的に原因検索をすべきであり、特に、デング熱が疑われる症例では、チクングニア熱についても積極的に疑う必要があるといえよう。

参考文献

- 1) IDWR, <http://www.nih.go.jp/niid/images/idwr/kanja/idwr2012/idwr2012-52.pdf>, p24-25
- 2) Varatharaj A, *Neurology India* 58 (4): 585-591, 2010
- 3) WHO media centre, Dengue and severe dengue, WHO Fact sheet N° 117, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>
- 4) WHO, Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control, WHO 2009 http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf, p3

成田空港検疫所

検疫課 磯田貴義 本馬恭子 牧江俊雄
古市美絵子
検査課 久世敏輝 金川真澄 森 里美
所 長 三宅 智

<速報>

流行シーズン途中で臨床症状の変化が認められた長野県中部(松本市)における手足口病について—過去の臨床症状と比較した2013年の流行状況

はじめに: 手足口病は、国内ではヒトエンテロウイルスA群に属するコクサッキーウイルスA群16型(CA16)、エンテロウイルス71型(EV71)、コクサッキーウイルスA群10型(CA10)などが毎年の流行における主たる病原体として知られている。

近年、長野県中部では、2006年にEV71、2011年にコクサッキーウイルスA群6型(CA6)による手足口病の流行を経験した。今季においても、本県中部では手足口病が流行した。今季の臨床像と検出ウイルスについて報告する。

過去に流行したEV71, CA6の特徴: 2006年、本県中部ではEV71による手足口病の流行を経験した。当院において観察された患者の特徴は次の通りである。1) 平均年齢が他のウイルスによる手足口病と比較して高いと考えられること、2) 約70%が最高体温37.5°C未満であったこと(必ずしも高熱を有する場合ばかりではない)、3) 口腔粘膜疹は頬部および舌など口腔前方

表. 過去に経験したEV71とCA6が主病因であった手足口病の臨床症状の特徴

流行年	主な流行ウイルス	平均年齢	発熱最高体温	発疹の特徴	その他の特徴
2006年	EV71	4歳	低い(37.5°C未満)	手・足・口に紅斑性小水疱	無菌性髄膜炎
2011年	CA6	2歳以下	高い(38.5°C以上)	・四肢を中心とするが体幹にも皮疹 ・ヘルパンギーナ様の口内炎が先行後に皮疹 ・広範囲に大きな水疱	爪の脱落

図1. 2013年における手足口病受診者数の推移と検出ウイルス(週別)

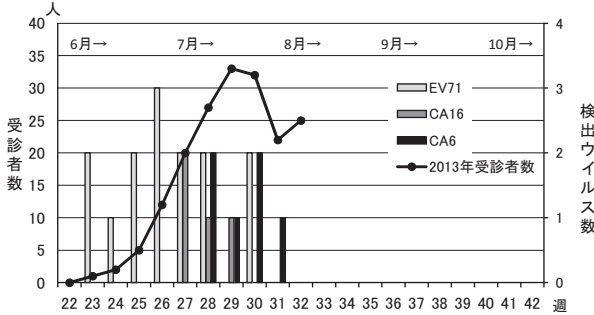
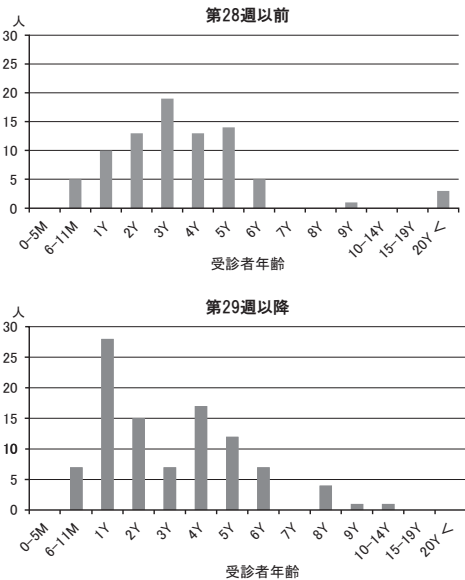


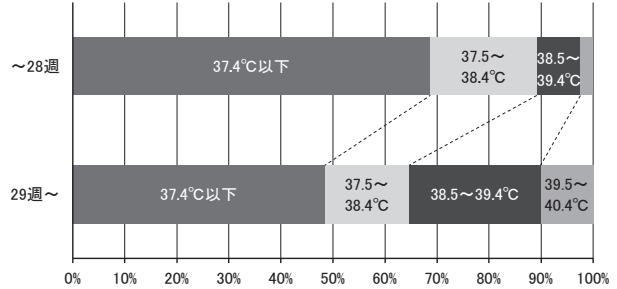
図2. 年齢別受診者数の推移(第28週以前と29週以降)



に1~2mm大程度であったこと、4) 皮疹は手掌手背・足底足背、膝と肘、臀部を中心とする紅斑性小水疱であったこと、であった。

2011年には、ヘルパンギーナの主病因ウイルスのひとつであったCA6が、突然手足口病の流行ウイルスとして国内に登場したことは記憶に新しい。当院においても、受診した手足口病患者のうち43例からCA6, CA10, CA16が検出され、その割合は31:10:2であった。主因ウイルスであったCA6では、最初から四肢を中心とした皮疹で受診する患者以外に、発熱とヘルパンギーナ様の口腔粘膜疹(口蓋垂や口蓋弓)が先行した後、皮疹を認める例が全患者の約40%であった。また、発症年齢は2歳以下が多く、経過中の最高体温が37.8°C以上と高く、発疹は半数近くが従来の手足口病の分布範囲を超え、体幹、口唇周囲など広範囲に出現した。中には大きな水疱を認めたため水痘との鑑別に

図3. 発熱分布の推移(第28週以前と第29週以降)



苦慮した例や、治癒後3~4週を経て、爪甲の層状変化や脱落を認めた例も散見された^{1,2)}(表)。これらはいずれも2008年のEV71を主因とする手足口病の臨床像と異なるものである。

今シーズンの流行状況と検出ウイルス:長野県中部地区(松本市)における2013年の手足口病の流行は、第25週(6/17~)から始まり第29週(7/15~)~第30週(7/22~)にピークを迎えた。第31週(7/29~)現在、当院のみにおいても、のべ200名近くが受診した(図1)。期間中、患者から無作為に抽出し、採取した26検体についてウイルスの検出を行ったところ、ウイルスはシーズン当初、EV71が検出されたが、7月中旬以降EV71に加えCA16やCA6も検出され混合流行となっていた。

臨床症状の違いを感じた第28週以前と以降:手足口病におけるEV71優位のCA16との混合流行と考えられる第28週以前と、さらにCA6が混在したと考えられる第29週以降で、患者の年齢や発熱(最高体温)、発疹等の臨床症状の違いがうかがわれた。すなわち、受診者の年齢は、第28週以前では、3~5歳が多くみられたが、それ以降は1~2歳も増加した(図2)。

また、発熱分布は、第28週以前は、患者の70%近くは37.5°C未満であったのに対し、それ以降では37.5°C未満は50%程度に減少した。逆に39.5°C以上の高熱例が10%程度に増加した(図3)。

このように、診療の現場でシーズン途中に疫学および臨床症状の違いがうかがわれたのは、過去に経験したEV71, CA6が主病因ウイルスであった手足口病の特徴をふまえると、EV71主流の流行からCA6との混合流行に移行したためと推察された。

まとめ:今期前半を終えて、手足口病に関連するところとして、6月初旬にはEV71による無菌性髄膜炎例、7月初旬には、CA6による爪脱落例を伴う手足口病を経験した(いずれも原因ウイルスを特定できた)。

また、今期流行内における反復感染例（二度かかり例）も散見された。さらにデータが蓄積されていけば、症候群としての手足口病における起因ウイルスごとの症状について、有意差を持った違いを明らかにすることができる可能性がある。エンテロウイルス属の持つ多様性に一層の関心を払いつつ、今期後半も臨床ウイルス学的なデータの蓄積を継続していきたい。

参考文献

- 1) 松岡高史, 他, 小児科臨床 66: 1735-1741, 2013
- 2) 内山友里恵, 中沢春幸, 長野県環境保全研究所研究報告 8: 77-82, 2012

松岡小児科医院 松岡高史
 長野県環境保全研究所感染症部 内山友里恵

<速報>

無菌性髄膜炎患者からのエンテロウイルスの検出—大分県

大分県において、2013年第4週～第32週までに採取された無菌性髄膜炎患者検体からのウイルス検出状況について報告する。

患者発生状況：患者定点からの報告は多くない。しかし、第24週（6/10～6/16）以降、検査定点より無菌性髄膜炎と診断されて当センターに搬入される検体が増加し、第31週（7/22～7/28）に入ってようやく減少してきた（図1）。

材料および方法：2013年1～8月に無菌性髄膜炎と診断され、当所に搬入された患者27名36検体（髄液23検体、咽頭ぬぐい液13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、まず、スクリーニングとしてVP4/VP2領域を標的としたsemi-nested PCR法¹⁾を行った。エンテロウイルス陽性のものについては、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、得られた塩基配列（355bp）を用いて近隣結合法による系統解析を行った。

ウイルス分離は、7細胞（HEp-2, RD-18S, Caco-

図1. 大分県における週別検体数および検出ウイルス（2013年第1週～32週）

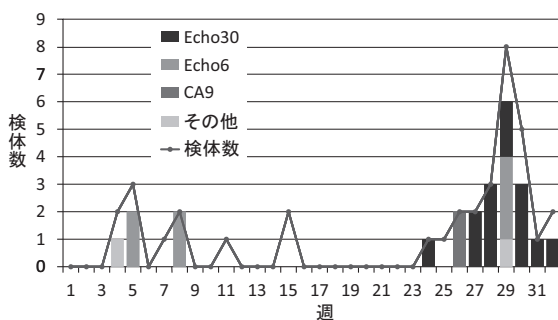


表1. 無菌性髄膜炎患者からの年齢別ウイルス検出数

年齢	検体数	検出数				合計
		Echo30	Echo6	CA9	その他	
0～4歳	6	1			1*	2
5～9歳	18	9	5	2	1**	17
10～14歳	8	3	2			5
20歳以上	4					0
	36	13	7	2	2	24

* CMV, **HHV6

2, MARC-145, Vero 9013, Vero E6, LLC-MK2) を使用し、1代を1週間として3代目まで継代および観察を行った。分離株は中和試験を行うとともに、VP1領域を標的としたnested PCR法を用いて同定した。

結果および考察：遺伝子検査を実施した36検体のうち、22検体からエンテロウイルスが検出された。型の内訳は、Echovirus 30 (Echo30) が13検体、Echovirus 6 (Echo6) が7検体、Coxsackievirus A9 (CA9) が2検体であった。検出された患者の年齢分布をみると、5～9歳が最も多く17検体であった。エンテロウイルス以外ではCMVとHHV6が各1件ずつ検出された（表1）。

ウイルス分離については、Echo30が8株、Echo6が5株、ともにRD-18SおよびCaco-2で分離できた。CA9はCaco-2で2株分離できた。今回得られたEcho30およびEcho6と、これまで国内外で報告されている株の

図2. Echo30の系統樹

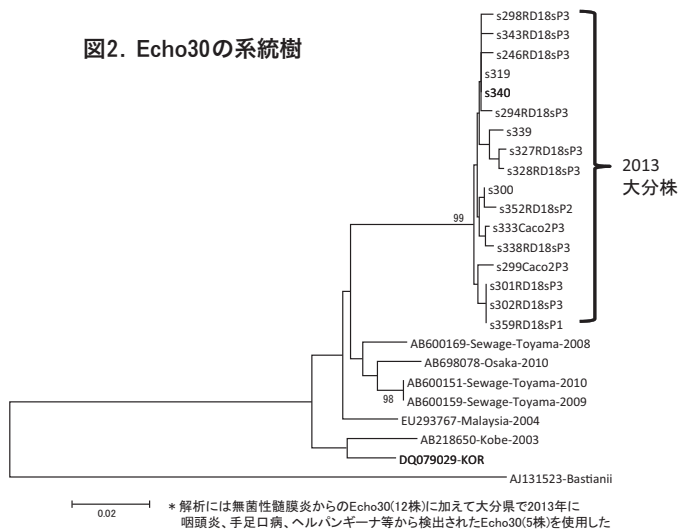
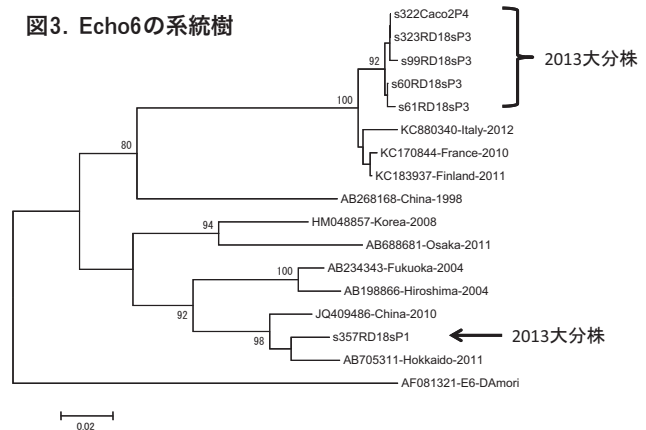


図3. Echo6の系統樹



系統樹を作成したところ、今回分離されたEcho30株は、VP1部分配列においてBastianii(参照株)と約80%一致しているが、GenBankに登録されている2008～2010年国内分離株とは5%程度異なっていた(前ページ図2)。Echo6については2010～2012年に欧州で報告された株とほぼ同一クラスターを形成した(前ページ図3)。

Echo30については、無菌性髄膜炎の患者検体から最も多く検出されているが、咽頭炎や手足口病、ヘルパンギーナ、肺炎と診断された患者からも検出されている。またEcho6についても咽頭炎で検出されている。好発年齢が幼稚園や小学校に通う児童であることより、9月以降の動向に注意が必要と考える。

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

大分県衛生環境研究センター

加藤聖紀 本田顕子 田中幸代 小河正雄

<速報>

無菌性髄膜炎患者からのエコーウイルス30型の検出状況(2013年) — 滋賀県

2013年5～6月に無菌性髄膜炎患者(疑い含む)16名の検査をしたところ、12名からエコーウイルス30型(以下E30)が検出された。その12名由来の検体は、2カ所の病原体定点医療機関で採取されたものであった。E30が検出された患者の性別は男性6名、女性4名で、2名は不明であった。年齢分布は4歳が4名と最も多く、次いで5歳と6歳が各2名、8歳が1名であったが、残り3名は不明であった。記載のあつ

た11名の主な症状は、発熱(11名)、頭痛(4名)、嘔吐(3名)および上気道炎(3名)であった。発熱は37.4℃～39.4℃で、平均は38.7℃であった。

エンテロウイルスの検査は、PCR法による遺伝子検出と培養細胞によるウイルス分離/同定を実施した。遺伝子検査には、EVP2/OL-68-1およびEVP4/OL-68-1のプライマーを用いてRT-semi nested PCR後、バンドが得られたものについてダイレクトシーケンスを行いGenBank中の登録株と系統解析を行った。クラスターを形成した株のうち代表株につきCODEHOP-snpPCR法によるVP1シーケンス、および分離株すべてについて中和試験により血清型を決定した。なおウイルス分離には、RD-18S, Vero E6およびHEp-2の各細胞を用いている。

その他ウイルスの遺伝子検査についても、症状に応じて実施した。

E30が検出された症例一覧を表1に示す。E30は、遺伝子検査により12名由来の検体から検出され、材料別では髄液11件中11件および咽頭ぬぐい液3件中3件から検出された。

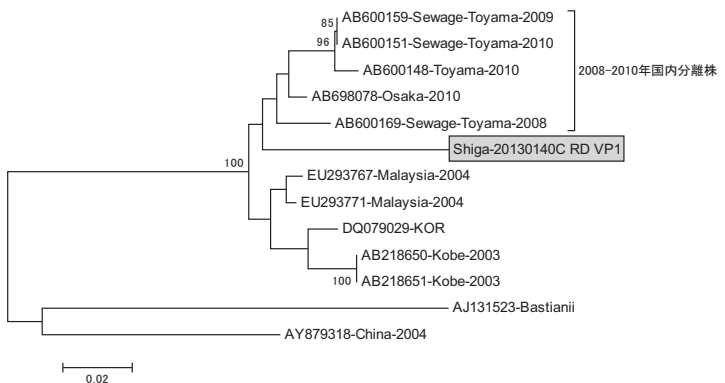


図. VP1領域275bpを用いた系統樹 (bootstrap値は枝の上に示した)

表1. E30が検出された無菌性髄膜炎患者(疑い含む)の症例一覧

	年齢(歳)	性別	検査材料	遺伝子検出	細胞による分離		
					RD-18S	Vero-E6	HEp-2
症例1*	不明	不明	髄液	+	+	-	+
症例2*	6	男	髄液	+	+	-	+
症例3	5	男	髄液	+	+	-	+
症例4	不明	男	髄液	+	+	-	+
症例5*	不明	不明	髄液	+	NT	NT	NT
症例6	4	女	髄液	+	NT	NT	NT
症例7	4	女	咽頭ぬぐい液	+	+	-	+
			髄液	+	+	-	+
症例8	8	女	咽頭ぬぐい液	+	+	-	+
			髄液	+	+	-	+
症例9	4	男	咽頭ぬぐい液	+	+	-	+
			髄液	+	+	-	-
症例10	6	男	髄液	+	+	-	+
症例11	5	男	髄液	+	+	-	+
症例12	4	女	髄液	+	-	-	-

*: ADと同時検出

+: 検出・分離 - : 不検出 NT: 未実施

表2. 無菌性髄膜炎患者(疑い含む)からのウイルス検出状況 (2013年3月～7月)

検体採取月	対象者数 (人)	ウイルス検出数(人)			
		E30	E18	CB3	AD
3	3		1	1	
4	0				
5	12	10			3*
6	4	2			
7	15				調査中

2013年8月8日現在

*E30と同時検出

また、ウイルス分離は検体量不足のため2名については実施できなかったが、9名から分離株を得、材料別では髄液9件中8件および咽頭ぬぐい液3件中3件から分離された。

E30が検出された12名中3名では、髄液からアデノウイルス(以下AD)も同時に検出されている。

VP1領域275bpの系統解析の結果、滋賀分離株-20130140CはBastianii株(標準株)と約80%一致しており、2008～2010年に検出された国内分離株とは約7%異なっていた(前ページ図)。

2013年3～7月に採取された無菌性髄膜炎患者(疑い含む)からのウイルス検出状況を表2に示す。3月にコクサッキーウイルスB群3型(以下CB3)およびエコーウイルス18型(以下E18)が検出されている。

滋賀県感染症発生動向調査における無菌性髄膜炎の定点当たりの患者数は、2013年第16週に0.14人/定点を示し、第22週は0.28人/定点であった。

管轄保健所でこれら無菌性髄膜炎患者(疑い含む)の調査を行ったところ、疫学的な関連性は認められなかった。

E30は、滋賀県では1990～1991年、1997～1998年および2003年に多く分離されている。現在も検体搬入が続いており、前回の流行から感受性個体が蓄積しているため、今後のE30の動向について注視していきたい。

滋賀県衛生科学センター

児玉弘美 小菅裕也 山田香織 鈴木智之

小嶋美穂子 石川和彦 井上剛彦

滋賀県長浜保健所 谷口秀美

国立感染症研究所 吉田 弘

<速報>

麻疹風疹混合ワクチン(MRワクチン)接種後に風疹に罹患した成人男性の1例 — 川崎市

川崎市において、麻疹風疹混合ワクチン(MRワクチン)の副反応と風疹の罹患との鑑別に苦慮し、PCR検査で風疹の自然感染と判明した症例を経験した。

症例: 39歳男性、川崎市における「風しんの流行に伴う緊急対策事業」の接種対象であったため、2013年6月に麻疹風疹混合ワクチン(MRワクチン)を接

種した。接種時の体温は36.3°Cで、過去1カ月以内に家族や友人に麻疹、風疹に罹患した者はいなかった。勤務先の会社には、約1カ月前および3週間前に中国に海外出張した職員がいたが発症はなく、他に風疹に罹患した職員もいなかった。本人の海外渡航歴はなかった。

MRワクチン接種12日後に顔面および頭部に散在性紅丘疹が出現し、接種14日後には全身に広がったが、発熱はなかった。同日、医療機関を受診した際には、全身性発疹、頸部リンパ節軽度腫脹、耳介前部リンパ節腫脹、眼球結膜充血、膝関節痛が認められた。体温は36.8°Cであったが、発疹が全身に及んでおり、麻疹、風疹などのウイルス感染症に罹患したか、あるいはワクチンによる副反応であるかの判別が困難であったため、ウイルス診断目的で血液、咽頭ぬぐい液、尿を採取し、症状消失まで自宅療養となった。

川崎市健康安全研究所でのPCR検査およびDNAシーケンス解析で、採取したすべての検体から遺伝子型1E風疹ウイルスが検出された。ワクチン株である遺伝子型1a風疹ウイルスではなかったため、自然感染により風疹に罹患していたことが判明した。

考察: わが国では2012年の夏以降風疹患者が急増している。川崎市においても、2008年以降の届出数は年間1～3件であったものの、2011年、2012年は11件、71件と増加し、2013年は診断週第27週までの集計で440件と著増している。市内での大きな流行に伴い、川崎市では2013年4月22日より「風しんの流行に伴う緊急対策事業」としてMRワクチン接種費用の一部助成を開始した¹⁾。今回の症例は、この事業を利用したMRワクチンの接種後2週間以内の発症例であったが、検出された遺伝子型よりワクチン接種による副反応ではないことが確定している。風疹の潜伏期間は2～3週間であるため、接種の2～9日前に流行株に曝露し感染したと考えられる。

風疹ウイルスの遺伝子型分類(genotyping)は、これまでに13の遺伝子型(1a, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1h, 1i, 1j, 2A, 2B, 2C)が報告されている^{2,3)}。かつてわが国では、遺伝子型1a, 1D, 1jウイルスが時代とともに変遷しながら流行してきたが⁴⁾、近年では世界的な流行が認められている2B型が主流であり、次いで1E型が多い⁵⁾。2B型ウイルスは中東、ヨーロッパ、中南米、アフリカ、南～東南～東アジアで報告されており、1E型ウイルスは、中東、ヨーロッパ、アフリカ、西太平洋地域で発生している。

川崎市内で流行している風疹ウイルスも、その遺伝子型は2B型が多く、過去に1E型が検出されたのは2011年と2012年に各1件ずつ、計2件のみであった。今回検出された1E型は、2012年に検出されたものと遺伝子配列が100%一致しており、2011年に検出された1E型とは配列が異なることが確認されている⁶⁾。

本症例は、2013年には市内で検出されていない遺伝子型のウイルスに感染しているが、感染経路は特定できておらず、海外から輸入されたウイルスに偶然曝露したか、あるいは輸入されたウイルスが国内に定着し今回の感染に至ったかは不明である。いずれにしても、ワクチン接種後の発症であったため、ワクチンの副反応との鑑別は難しく、感染対策および疫学的な検討を行う上でもPCR法による病原体遺伝子の検索は非常に有用であった。

結語: 本症例は、MRワクチン接種後にもかかわらず、抗体獲得前に野生株ウイルスに感染した事例であった。風疹特異的IgM抗体の上昇のみではワクチンの副反応との鑑別が困難な場合もあり、症状の程度や発症時期を考慮して速やかに遺伝子検査を実施し、感染対策につなげる必要があると考える。

参考文献

- 1) 予防接種費用(麻しん風しん混合ワクチン)の一部助成について、川崎市ホームページ、<http://www.city.kawasaki.jp/350/page/0000047465.html> [accessed on 2013/9/11]
- 2) Abernathy ES, *et al.*, J Infect Dis 204 Suppl 1: S524-532, 2011
- 3) IASR 34: 91-92, 2013
- 4) IASR 32: 260-262, 2011
- 5) IASR 風疹ウイルス分離・検出状況 2012~2013年(2013年7月4日現在), <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-rubella.html> [accessed on 2013/9/11]
- 6) IASR 32: 258-259, 2011

川崎市健康安全研究所

三崎貴子 中島関子 大嶋孝弘 丸山 絢

清水英明 岩瀬耕一 岡部信彦

内科小児科 宮島医院 宮島真之

川崎市川崎保健所

小河内麻衣 占部真美子 瀧澤浩子 雨宮文明

川崎市健康福祉局健康安全部健康危機管理担当

小泉祐子 平岡真理子 瀬戸成子

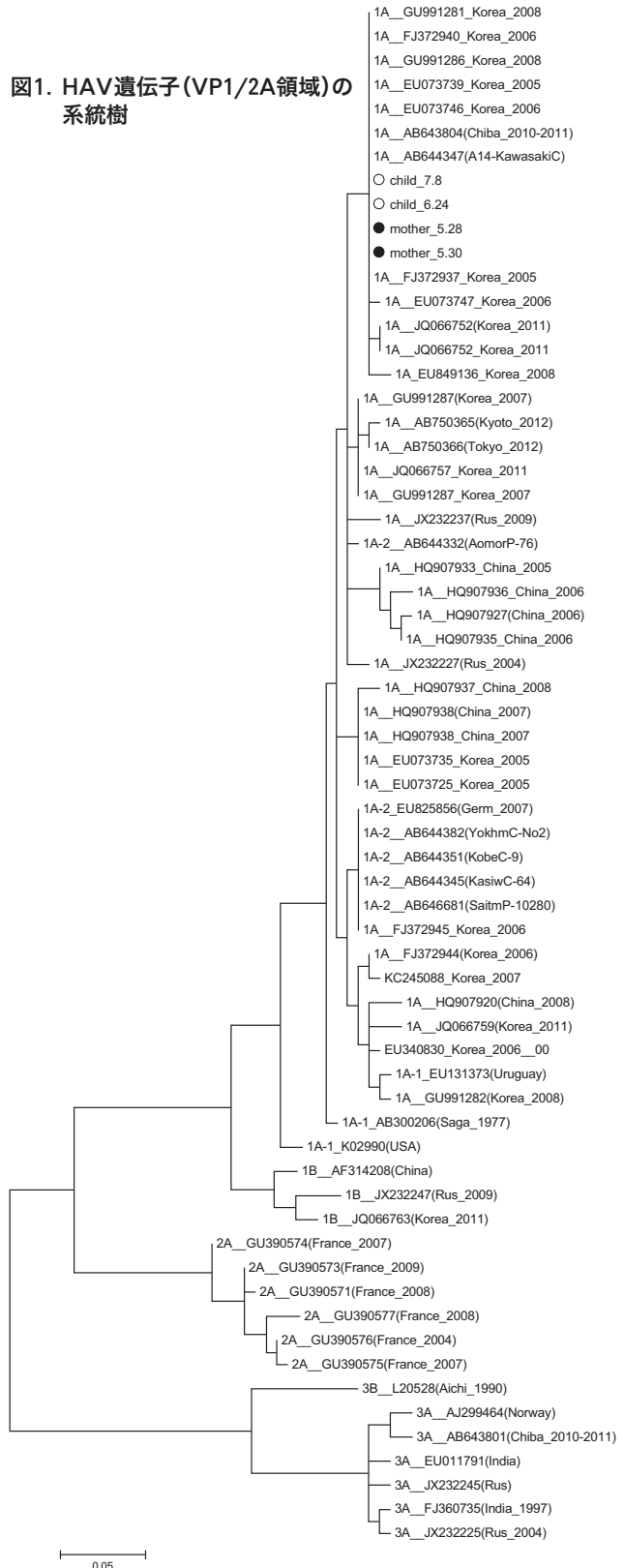
<速報>

A型肝炎ウイルスによる家族内での集団感染事例—川崎市

2013年3~7月までの長期間にわたり、川崎市内の一家族内においてA型肝炎ウイルス(HAV)による集団感染が認められたので報告する。

同居家族は夫(39歳)、妻(45歳)、長男(5歳)の3名で、3月中旬に夫が発熱、嘔吐、黄疸を呈し医療機関を受診した。その際、HAV特異的IgM抗体の上昇が認められ、HAV感染症と診断された。同一時期に職場ならびに近親者での発症はみられず、原因となった食品は不明であった。夫の発症から2カ月後に、妻

図1. HAV遺伝子(VP1/2A領域)の系統樹



が発熱を訴え医療機関を受診した。その後、嘔吐、黄疸が出現し、1週間経過後も症状が改善しないため入院するに至った。本研究所にてPCR検査を実施したところ、発症から12日目に採取した妻の血清からHAV遺伝子が検出され、VP1/2A領域(498bp)のDNAシーケンス解析の結果、1A-1のクラスターに属する

妻	血清(5/28採取)	ACAGAGGAGGACAGAAAGATTTGAGAGTCATATAGAATGTAGGAAACCATA
妻	血清(5/30採取)
長男	糞便(6/24採取)
長男	糞便(7/8採取)
妻	血清(5/28採取)	CAAAGAATTGAGATTGGAGGTTGGCAAATCAAGACTCAAATATGCTCAGG
妻	血清(5/30採取)
長男	糞便(6/24採取)
長男	糞便(7/8採取)
妻	血清(5/28採取)	AAGAGTTGTCAAATGAAGTGCTTCCACCTCCCAGGAAAATGAAGGGGGCTA
妻	血清(5/30採取)
長男	糞便(6/24採取)
長男	糞便(7/8採取)

図3. HAV-IA (VP1/2A領域の一部150bp) 塩基配列の比較

ことが確認された(前ページ図1)。また、長男は母親の入院期間中は保育園を休園していたが、その間も発症することなく無症候であった。しかし、母親の発症から1カ月後に採取した長男の糞便からもPCR検査でHAV遺伝子が検出され、ウイルスの排泄状況の確認ならびに保育園での集団生活に際する周囲への蔓延防止の観点から継続的な検査を行う必要があると判断した。2週間ごとの再検査を行ったところ、2度目の検査でもHAVが検出され、継続してウイルスが排泄されていることが確認されたが、3度目の検査ではHAV陰性となり、本児が感染源となるリスクは回避された(図2)。

興味深いことに、男児から検出されたVP1/2A領域の遺伝子配列を解析したところ、初回の検査では母親から検出された遺伝子と100%一致していたものの、2度目の検査では、2A領域に6塩基の欠損が生じていた(図3)。

HAVは潜伏期間が長く、ウイルスの糞便への排泄期間も発症の前後2~3週間と長いため、家族など接触が密である集団内では発症リスクが高い傾向がある。また一般的に、成人では肝機能障害の症状が強く、劇症化することもあるが、小児では不顕性感染や軽症例であることが多いとされている。本事例でも男児の糞便検体から長期間のウイルス排泄が確認されたにもかかわらず、急性肝炎特有の症状は認められなかった。小児におけるHAV感染の報告は少なく、年齢による症状の重症化など、病態は依然として不明な点が多い。今回男児から検出された6塩基欠損の遺伝子についてその役割は不明であるが、少ない小児の貴重な感染事例として、より詳細な解析を行っていきたい。

参考文献

- 1) IASR, <http://idsc.nih.gov/iasr/31/368/inx368-j.html>

川崎市健康安全研究所

中島関子 石川真理子 松島勇紀 駒根綾子
清水英明 三崎貴子 岩瀬耕一 岡部信彦

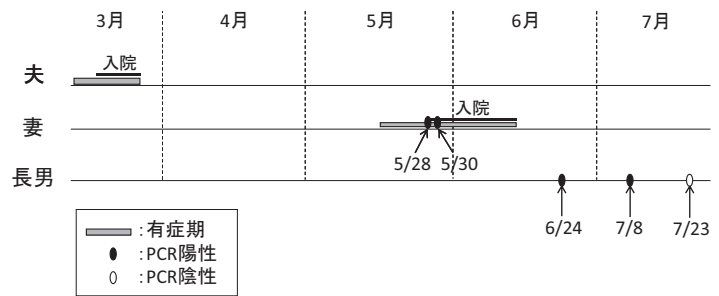


図2. HAV家族内感染経緯

<国内情報>

家族内発症2名の重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者を含むSFTS患者5名の臨床的特徴

2013年1月に国内で初めて重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス(SFTSV)による感染症患者が報告された¹⁾。その後、西日本にて38例の報告があり、うち16例が死亡している(2013年8月16日現在)。

2013年5~7月にかけて家族内発症の患者2名を含む5名のSFTS患者を経験した。国内のSFTS患者において高い死亡率が報告されているが、今回治療介入した5名のうち4名が回復した。その臨床的特徴と治療経過について報告する。

5名とも愛媛県中南部在住者で、発症前の海外渡航歴や県外移動歴はなかった。5名の年齢は50歳以上(50代男性1名, 70代女性2名と男性1名, 90代女性1名)で、そのうち2名は同居している親子であった。5名とも何らかの形で農作業に従事し、4名にはダニ刺咬痕が認められた。5名で38℃以上の発熱, 消化器症状(下痢, 嘔気), 血小板減少, 白血球減少, 肝機能障害, 血清フェリチンの上昇, DダイマーとFDP上昇が認められ, CRPは陰性であった。3名で尿検査にて顆粒円柱, 蛋白尿など尿管管障害を示唆する所見が認められた。5名で骨髄穿刺にてマクロファージによる血球貪食像が確認された。全員の急性期血液からSFTSV遺伝子が検出され, SFTSと診断された。治療として消化器症状に対する対症療法, 日本紅斑熱を考慮して4名にミノサイクリンを投与し, 血球貪食症候群に対する治療として4名にステロイドを投与した。

患者: 50代男性, 70代女性, 70代男性

3名に対してメチルプレドニゾロン1,000 mg/日を3

日間投与した。数日以内に白血球数、血小板数は増加に転じ、消化器症状も改善した。肝機能障害、フェリチンなどその他検査値異常も1週間前後の経過で正常化し、特に合併症なく退院した。

患者：90代女性

来院時発熱は認められたが、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸状態）は安定していた。しかし、失見当識障害がみられ、意思疎通は困難であった。血清フェリチン値が6,507ng/mlと著明に上昇し、血小板数は2.5万/ μ lと低下していた。メチルプレドニゾロン500mg/日を3日間投与し、第3病日を境にして白血球数と血小板数は増加に転じた。第5病日に急性硬膜下血腫および肺炎を発症し、喀痰の分泌が増加し、呼吸状態も悪化し、さらに意識レベルが低下した。対症療法と抗菌薬治療を施行したが呼吸状態が改善せず第9病日に死亡した。

患者：70代女性

前述の90代女性の娘で、母親が発症した3日後に発熱と消化器症状が出現した。骨髄検査で血球貪食像を認めたが、顆粒系細胞の増加が認められた。血小板数は9万/ μ l、血清フェリチン値170ng/mlと上昇していたが、その程度は軽度だったことから血小板数の自然回復が期待できたためステロイドを使用せず加療した。症状、血液検査異常も第2病日には改善傾向がみられ、徐々に軽快した。また、この患者から増幅されたSFTSV遺伝子の塩基配列が母親から増幅されたそれと一致し、由来を同じくするSFTSVによる感染と考えられた。SFTSVは体液を介してヒト-ヒト感染することが報告されている²⁾。本患者も母親の介助、汚物の処理や衣類の交換を行っていたが、本患者においても大腿部にダニ刺咬痕が認められていた。そのため、ヒト-ヒト感染による発症であるのか、ダニ刺咬による発症であるかは断定できていない。いずれにしても、消化器症状を伴う発熱患者を診察する医療機関においては普段から標準予防策を行い、SFTSVが疑われる患者に対しては接触予防策を併せて行うことが重要である。

血球貪食症候群に対する治療として小児ではデキサメサゾン、エトピシドの使用が推奨されているが³⁾、成人において確立された治療法は存在しない。4名の回復患者に早期のステロイド投与がなされ、3名は合併症を発症することなく回復した。また、今回提示したようにステロイド未使用でも改善する患者の場合もある。今回の報告は、SFTSVにステロイド投与を必ずしも推奨するものではない。これまでにSFTSVに対してステロイド治療が有効だったという報告はなく、今後の報告の蓄積が待たれる。また高フェリチン血症を呈する疾患として一般的に血球貪食症候群、成人スチル病等が考えられ、その他の鑑別疾患として悪性リンパ腫など悪性腫瘍、SLEや血管炎など自己免疫疾患、血流感染、日本紅斑熱などダニ媒介性リケッチア感染症

も考慮される。病歴聴取や身体診察、血液培養の採取など発熱患者に対する通常の診断アプローチは当然なされるべきである。

最後に、SFTSVの検出に協力いただいた国立感染症研究所の関係各位に深謝する。

参考文献

- 1) 西條政幸, 他, IASR 34: 40-41, 2013
- 2) Gai Z, *et al.*, Clin Infect Dis 54: 249-252, 2012
- 3) Henter JI, *et al.*, Pediatr Blood Cancer 48 (2): 124, 2007

愛媛県立中央病院

総合診療科 本間義人 村上晃司

呼吸器内科 山本千恵

伊方町国民健康保険瀬戸診療所内科 川上貴正
市立大洲病院内科 清水祐宏

愛媛県立衛生環境研究所

山下育孝 青木里美 菅 美樹 四宮博人

<国内情報>

日本紅斑熱を疑われ血清診断にて発疹熱と診断した1例

発疹熱は、主にネズミノミが媒介する発疹熱リケッチア (*Rickettsia typhi*) によっておこる感染症で、発熱、頭痛、発疹、関節痛などの症状を認める¹⁾。近年では日本国内での発生報告例は稀で、海外からの輸入例の報告が散見される程度である。西日本での夏を中心としたリケッチア感染症としては、日本紅斑熱が散発しており、淡路島においても年に数例の発症をみている。今回我々は、発熱、発疹、刺し口の臨床症状より、当初は日本紅斑熱を疑って加療を行ったが、血清診断にて *R. typhi* の抗体価上昇を認め、発疹熱と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

70代男性。淡路島在住。海外渡航歴なし。職業は、観光牧場での運転業務。特にネズミとの接触歴なし。2013年6月に、発熱とともに全身に掻痒感のない皮疹が出現、全身倦怠感、食指不振も出現してきた。症状が改善しないため当院皮膚科を受診したが、肝逸脱酵素上昇も認め、当科を紹介受診した。四肢体幹にびまん性に紅斑が散在し、左そけい部、右膝窩部に虫刺痕を認めた。初診時の血液検査では白血球数14,980/mm³、好中球 (St.8% Seg 86%)、血小板11.3万/mm³、CRP 20 mg/dl、プロカルシトニン12.3 ng/ml、AST 89 IU/l、ALT 95 IU/l、LDH 425 IU/l、FDP 24 μ g/ml、BUN 51.6 mg/dl、Cr 1.53 mg/dlと、白血球上昇、核の左方移動、CRP、プロカルシトニンの上昇と何らかの細菌感染を疑わせる所見、肝逸脱酵素の上昇、腎障害、播種性血管内凝固症候群 (DIC) の所見を認めた。

季節的、地理的に、また発熱、発疹、刺し口の症状か

ら日本紅斑熱を疑い、ミノサイクリン200 mg/日を開始したところ、入院後第3病日には解熱し、肝障害、腎障害、血小板減少も速やかに改善した。同日より黒色便を認め、上部消化管内視鏡にて多発する十二指腸潰瘍認め止血を行ったが、翌日にも再度下血、内視鏡にて十二指腸に新たな露出血管あり止血を行った。第6病日にも下血し、第7病日にHb 4.2 g/dlと著明な貧血を認め、上部内視鏡にて新たな露出血管を認め止血を行った。第8病日、第10病日、第13病日の上部内視鏡再検においても、新たな出血を認めたため、止血処置を行った。その後の内視鏡検査で止血確認できたため第28病日に退院となった。ミノサイクリンは第10病日まで投与し、炎症所見、皮疹の改善を見て中止した。各種リケッチア感染を疑って実施した入院当初の血清診断では、間接免疫ペルオキシダーゼ (IP) 反応で *Orientia tsutsugamushi* の6型 (Gilliam, Karp, Kato, Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki, Shimokoshi) と *Rickettsia japonica* は、それぞれIgG<40倍、IgM<40倍、*R. typhi* はIgG 640倍、IgM 40倍、*R. prowazekii* にIgG 160倍、IgM<40倍、Weil-Felix反応はOX2, OX19, OXKともに<20倍であったが、2週間後にはIP反応 *O. tsutsugamushi* はIgG, IgMともにすべての型別で<40倍、*R. japonica* IgG 5,120倍、IgM 320倍、*R. typhi* IgG 10,240倍、IgM 320倍、*R. prowazekii* IgG 1,280倍、IgM 320倍、Weil-Felix反応OX2<20倍、OX19 40倍、OXK<20倍であった。陽転した日本紅斑熱と発疹熱の抗体価は近似していて、Weil-Felix反応でも紅斑熱と発疹熱の双方に反応するOX19が陽転したことから、これらの反応系からの両疾患の鑑別はできなかった。そこでリケッチアの多糖体抗原で感作した赤血球による間接赤血球凝集反応²⁾を試みたところ、凝集価は、初回血清では紅斑熱群と発疹チフス群ともに<40倍であったが、2週間目においては、紅斑熱群<40倍に対して発疹チフス群は160倍と有意に上昇していた。これらの血清診断における各リケッチアに対する抗体価と臨床経過を合わせて発疹熱と診断した。

考 察

発疹熱は、世界中で散発的な流行はあるものの、届出義務はないため近年での日本での報告例は少なく、海外からの輸入例をのぞけば、1977年の長崎県対馬³⁾、1986年の福島県⁴⁾、1994年の福井県⁵⁾、1998年の島根県⁶⁾と、2003年の徳島県の報告⁷⁾のみである。福井県での報告例では、同様の症状の患者が約30名認められ、確定診断はついていないものの、これらの患者も発疹熱であったと考えられている。現在でも地域によってはネズミがヒトの居住地域に多く生息している実態を考慮すると、実際にはネズミ寄生性のネズミノミを介して多くの発疹が推測され、そのほとんどは確定診断されていない可能性がある。発疹性の発熱疾患であるリケッチア感染症は、わが国ではつつが虫病と日本紅

斑熱が知られており、淡路島地方では両者のベクターの生息状況の違いからか、北部ではつつが虫病が、南部では論鶴羽山系を中心に日本紅斑熱が認められている。いずれも毎年数例ずつの報告があり、臨床症状からの鑑別は困難だが、発生時期や発生場所により疫学的な鑑別がある程度可能である。本症例では、臨床症状より日本紅斑熱を疑ったが、治療経過からはミノサイクリン開始後の解熱までの経過が48時間以内であり、日本紅斑熱に比較し短期間であった。発疹チフス群の *R. typhi* と *R. prowazekii* では明らかに *R. typhi* に対する抗体が高かったものの、痂皮を伴う刺し口を認め、ダニ刺咬があり、*R. japonica* の抗体価も上昇していたことから日本紅斑熱との混合感染の可能性も考えられた。しかし、間接赤血球凝集反応から日本紅斑熱は否定的とされた。*R. japonica* と *R. typhi* の血清反応においては交差反応が報告されており⁸⁾、これまでに日本紅斑熱の軽症例とみなされていた症例のなかには、発疹熱の混在の可能性もあるものと考えられた。日本紅斑熱が疑われた場合には、鑑別診断としてつつが虫病だけでなく発疹熱も考慮することが必要である。

発疹熱は一般的に軽症が多いとされ、自然軽快例も多いとされるが、稀には重症化し多臓器不全をきたし死亡の転帰をとることもある。適切な抗菌薬を使用すれば死亡率は1%、使用しない場合には4%といわれている¹⁾。

R. typhi の自然界における媒介者はネズミノミが主体で、主にドブネズミや住家性のクマネズミに寄生しており、人への感染は、これらのネズミに由来するネズミノミの刺咬、または刺咬部位の痒みにより生ずる皮膚のかき傷からノミの糞便中にあるリケッチアが侵入して発症する。本症例では職歴でも家庭でも、とくにネズミとの目立った接触はないとのことであったが、クマネズミは一般的な住家性ネズミであり、近年日本の都会でも増加傾向にあるといわれており、今後発疹熱も再興感染症の一つとして注意が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Civen R, *et al.*, Clin Infect Dis 46: 913-918, 2008
- 2) 藤田博己, 他, 大原総合病院年報 31: 23-29, 1988
- 3) 坪井義昌, 他, 昭和52年国立予防衛生研究所年報 110, 1978
- 4) 藤田博己, 他, 大原総合病院年報 50: 37-40, 2010
- 5) 高木和貴, 他, 感染症学雑誌 75: 341-344, 2001
- 6) 常井幹生, 他, 第61回山陰小児科学会 1998
- 7) Sakaguchi S, *et al.*, Emerg Infect Dis 10: 964-965, 2004
- 8) Uchiyama T, *et al.*, Microbiol Immunol 39: 951-957, 1995

兵庫県立淡路医療センター内科
野村哲彦 倉田啓史 池田宜央
馬原アカリ医学研究所 藤田博己

＜外国情報＞

ワクチン安全性に関する報告

ワクチンの安全性に関する専門家会合である GACVS の第28回会合が2013年6月に開かれた。その内容を報告する。

アジアでの Hib を含む 5 価ワクチン：Hib を含む 5 価ワクチンが DPT に代わって導入されてきたが、各国の副反応の状況は以下の通り。

スリランカ：Crucell 製を2008年1月に導入後、4例の死亡、24例の副反応が認められ一時中止。DTwP と B 型肝炎に戻した。

ブータン：Panacea 製を2009年9月に導入。5例の脳炎/髄膜炎の発症あり中断。中断前の重症副反応がさらに4例みつき調査中。

インド：インド血清研究所製を2011年12月から導入、83例の副反応が報告された。

ベトナム：Crucell 製を2010年1月から導入。重篤な副反応43例と死亡27例が報告され、2013年5月に中断。

带状疱疹ワクチンの安全性：2006年の Zostavax[®] (Merck) 承認後7年間の安全性調査を Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) で評価 (CDC の報告)。12,000 の有害事象が報告され、1,057 例は重篤だった (带状疱疹, 疼痛, 発疹)。データマイニングの結果、ワクチン無効例も有害事象として報告されていた。

水痘ワクチンの免疫不全者での安全性：野生水痘带状疱疹ウイルス (VZV) の疾患が細胞性免疫に障害のある症例ではより重症化することから、免疫不全者でもワクチンの意義が考えられている。がん, HIV, 移植後の免疫不全小児に対するワクチンの有効性と安全性の研究3件を検証した。HIV で CD4 が 15% 以上の小児では水痘ワクチン2回接種は安全で有効と考えられている。水痘ワクチンが定期接種されている場合、免疫不全に気づかずに接種されてしまう危険に注意を要する。

周産期の予防接種：妊娠中のワクチン接種は、母体の感染予防や、抗体が胎児に移行することで生まれる前から免疫を賦与するという有用性が考えられるが、妊娠中および授乳中の母親へのワクチン接種はメーカーの保守的な態度で推奨されない場合もあるため、安全性の根拠が必要。また、ワクチンキャンペーンで使われることで、意図せずに妊婦に接種してしまう可能性のあるワクチンについての安全性評価も必要である。

不活化ウイルス, 細菌およびトキソイドワクチンは妊娠への悪影響がみられず、妊娠を理由に接種を避ける必要はない。生ワクチンは理論的には胎児にリスクがあるが、弱毒生ワクチン (風疹, MMR, 経口ポリオ) について安全性を示す文献が多い。これらのワクチン

接種後でも胎児への悪影響は報告されておらず、ワクチンキャンペーンで過って MMR を接種された妊婦がその妊娠を中断する必要はない。妊娠中のワクチン接種は母体を守るだけでなく新生児を守るためにも、有用性が勝るといえる。

サハラ以南アフリカでの黄熱ワクチンの安全性：1930年代に 17D 由来黄熱ワクチンの導入により疾病は大幅に減少したものの、社会環境の変化などから近年再発している。2006年には WHO は UNICEF と GAVI と協力して黄熱イニシアティブが始められた。西部および中央アフリカの9カ国で安全性の評価を行った。3,800万ドースが接種され、3,116例の副反応 (重症164例) が報告された。重症のうち22例は黄熱ワクチンと関連し、うち6例は急性神経障害 (YEL-AND), 5例は内臓障害 (YEL-AVD) を起こしたとされ、これらの頻度は過小評価されている。

日本脳炎ワクチンの安全性：細胞培養による日本脳炎の弱毒生ワクチン (Chengdu 研究所製) は25年前に承認され、8カ月および2歳時に接種されており、4億ドース以上が接種されてきている。中国 CDC の市販後調査では、2009～2012年に6,024例の副反応を認め、重症は熱性けいれん, 血小板減少性紫斑, 脳炎・髄膜炎を含む70例だった。7,000万以上が接種された環境で、この数字は低い副反応と考えられた。

ヒトパピローマウイルスワクチン：GACVS は2009年6月に HPV ワクチンの評価を行っており、今回はそれ以来のものである。これまで1億7,500万ドースが出荷され、概ね副反応状況に変化はないが、失神や静脈血栓が新たに報告されるようになった。ギラン・バレー症候群や脳梗塞との関連については、接種を受ける年齢や関連する行動 (経口ピルの服用など) といった交絡因子を考慮すれば積極的に考えるものではなく、またアナフィラキシーは認められなかった。

日本では800万以上が頒布されているが、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) が報告され、広く報道されている。24件の報告があったが、通常の市販後調査では7件の報告だけだった。診断の不確かさおよび症例情報の不十分さのため専門家会合はワクチンとの因果関係を確認することはできなかった。日本政府は HPV を提供し続けているが、積極的な勧奨は中断している状況であり、GACVS は HPV の安全性評価を変更しないこととした。

(WHO, WER, 88, No. 29, 301-312, 2013)

(担当：感染研・牧野)

<病原細菌検出状況、由来ヒト・2013年10月3日現在報告数>

検体採取月別 (地研・保健所)-1

(2013年10月3日現在累計)

	2012年									
	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	10	10	42 (1)	139	170	259	197 (1)	101	62 (2)	44
Enterotoxigenic <i>E.coli</i>	-	-	2	19 (1)	3	5	25	5	-	2
Enteroinvasive <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enteropathogenic <i>E.coli</i>	-	2	4	5	7	1	6	2	7	6
Enteraggregative <i>E.coli</i>	3 (1)	-	2	6 (2)	3	1	2	7	6	1
Other diarrheagenic <i>E.coli</i>	5 (2)	4	11	10 (4)	-	6	7	46	3	6
<i>Salmonella</i> Typhi	-	2 (2)	1	-	-	3	1 (1)	-	-	-
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	1 (1)	2 (1)	1	-	-	-	-	1 (1)	-	2 (2)
<i>Salmonella</i> O4	6	10	20	25	23	31	26	18	16	13
<i>Salmonella</i> O7	8	3	15	22	25	51	26 (1)	29	9	9
<i>Salmonella</i> O8	2	1	8	26	17	35	17	26	14	-
<i>Salmonella</i> O9	3	11	11	12	8	17	41	30	8	8
<i>Salmonella</i> O3,10	1 (1)	1	1	-	-	2	-	1	1	3
<i>Salmonella</i> O1,3,19	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Salmonella</i> O11	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O13	1	-	-	1	1	1	-	-	1	-
<i>Salmonella</i> O16	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O18	-	2	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Salmonella</i> O30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O35	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O39	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Salmonella</i> group unknown	1	1	1	-	1	4	-	2	-	1
<i>Vibrio cholerae</i> O1:El Tor Ogawa,CT+	-	-	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>	51 (14)	55	68	84	102	75	65	65	58	42
<i>Campylobacter coli</i>	3	2	27	7	7	1	2	1	5	-
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	31	40	21	19	16	48	26	40	28	17
<i>Clostridium perfringens</i>	8	4	3	42	60	62	49	17	-	7
<i>Bacillus cereus</i>	-	2	1	2	-	1	7	2	2	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	-	-	3	1	22	4	1	-	-
<i>Shigella dysenteriae</i> 4	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 1b	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 2a	2 (2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 2b	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 3a	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 6	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> other serovars	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1 (1)
<i>Shigella flexneri</i> untypable	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-
<i>Shigella boydii</i> 4	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Shigella boydii</i> 8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella boydii</i> 19	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella sonnei</i>	22 (2)	-	2 (1)	-	1	1 (1)	13 (8)	2 (2)	3 (2)	2 (2)
<i>Entamoeba histolytica</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Kudoa septempunctata</i>	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group A	81	55	27	60	26	18	17	18	41	56
<i>Streptococcus</i> group B	2	3	-	3	3	3	1	7	-	1
<i>Streptococcus</i> group C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
<i>Streptococcus</i> group G	-	1	-	2	-	-	2	1	1	1
<i>Streptococcus</i> other groups	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1
<i>S.dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	-	-	-	1	1	-	-	1	1	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16	5	8	10	8	8	4	7	8	8
<i>Bordetella pertussis</i>	6	11	58	44	18	42	11	11	5	1
<i>Clostridium tetani</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	-	-	2	4	5	-	1	5	5	3
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	35	10	34	29	32	1	1	1	-	-
<i>Mycobacterium bovis</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MAC	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	17	12	20	28	42	87	55	51	43	54
<i>Haemophilus influenzae</i> b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> non-b	3	10	9	7	7	5	2	1	3	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	1	-	-	-	1	-	10	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	46
<i>Leptospira interrogans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Leptospira</i> sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
合計	327 (24)	261 (4)	412 (3)	614 (7)	595 (1)	807 (2)	622 (12)	501 (4)	344 (4)	339 (5)

(): 輸入例再掲

検体採取月別 (地研・保健所)-2

(2013年10月3日現在累計)

2013年									
1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	合計	
10	31 (2)	12	17 (1)	39	103 (2)	241	252 (1)	1739 (10)	Verotoxin-producing <i>E.coli</i>
-	-	3 (2)	5	3	-	11	34	117 (3)	Enterotoxigenic <i>E.coli</i>
-	-	-	1	-	-	-	-	1	Enteroinvasive <i>E.coli</i>
2	-	1	3 (1)	1	4	13	16	80 (1)	Enteropathogenic <i>E.coli</i>
5	1	3	2 (1)	3	5	3	6	59 (4)	Enterococcal <i>E.coli</i>
13	1	4	3	1	4	-	1	125 (6)	Other diarrheagenic <i>E.coli</i>
2 (2)	1 (1)	2 (2)	2	-	-	2 (2)	2 (1)	18 (11)	<i>Salmonella</i> Typhi
-	1 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	-	1 (1)	14 (11)	<i>Salmonella</i> Paratyphi A
5	4	14 (1)	8	5	10	11	21	266 (1)	<i>Salmonella</i> O4
7	2	10 (2)	-	8	4	13	15	256 (3)	<i>Salmonella</i> O7
2	2	2	1	3	5	5	10	176	<i>Salmonella</i> O8
-	1	5 (2)	2	1	3	8	19	188 (2)	<i>Salmonella</i> O9
-	-	-	-	1	-	-	-	11 (1)	<i>Salmonella</i> O3,10
-	-	-	-	-	1	-	-	2	<i>Salmonella</i> O1,3,19
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O11
-	-	-	-	-	-	-	1	5	<i>Salmonella</i> O13
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O16
-	-	-	-	-	-	-	-	3	<i>Salmonella</i> O18
-	-	-	-	-	-	1	-	1	<i>Salmonella</i> O30
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O35
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O39
-	-	-	1	-	-	-	-	12	<i>Salmonella</i> group unknown
-	-	-	-	1 (1)	-	-	1 (1)	4 (4)	<i>Vibrio cholerae</i> O1:El Tor Ogawa,CT+
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Vibrio cholerae</i> non-O1&O139
-	1	-	-	-	-	1	14	46	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Vibrio furnissii</i>
-	-	-	-	-	1	-	-	1	<i>Aeromonas hydrophila</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
27	19	36	54	58	60	54	69	1042 (14)	<i>Campylobacter jejuni</i>
1	1	1	1	2	6	-	4	71	<i>Campylobacter coli</i>
-	-	-	-	2	-	-	-	2	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>
8	28	23	12	14	33	53	42	499	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	1	2	4	25	1	113	13	412	<i>Clostridium perfringens</i>
-	-	2	-	-	3	-	2	24	<i>Bacillus cereus</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Listeria monocytogenes</i>
2	1	1	21	1	1	4	2	64	<i>Yersinia enterocolitica</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella dysenteriae</i> 4
1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	2 (2)	<i>Shigella flexneri</i> 1b
-	-	3	1	-	-	-	-	6 (2)	<i>Shigella flexneri</i> 2a
1 (1)	-	-	-	-	-	2	-	5 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 2b
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Shigella flexneri</i> 3a
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 6
-	-	-	1	1	-	-	-	4 (1)	<i>Shigella flexneri</i> other serovars
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella flexneri</i> untypable
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Shigella boydii</i> 4
-	-	-	-	-	-	1	-	1	<i>Shigella boydii</i> 8
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella boydii</i> 19
1 (1)	3 (1)	1	1	1 (1)	5 (4)	6 (1)	6 (3)	70 (29)	<i>Shigella sonnei</i>
-	-	-	1	-	-	-	-	1	<i>Entamoeba histolytica</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Kudoa septempunctata</i>
36	41	51	39	48	30	34	11	689	<i>Streptococcus</i> group A
-	1	-	1	-	1	2	-	28	<i>Streptococcus</i> group B
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Streptococcus</i> group C
2	-	-	3	3	2	1	-	19	<i>Streptococcus</i> group G
-	-	1	-	-	-	-	-	4	<i>Streptococcus</i> other groups
-	-	-	1	-	-	-	-	5	<i>S.dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
10	5	4	15	15	8	5	1	145	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
-	3	3	12	2	3	-	-	230	<i>Bordetella pertussis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Clostridium tetani</i>
-	-	-	2	-	3	5	2	37	<i>Legionella pneumophila</i>
5	5	6	1	-	-	-	-	160	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Mycobacterium bovis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	MAC
33	9	5	8	9	7	3	1	484	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
-	-	-	-	-	1	-	1	2	<i>Haemophilus influenzae</i> b
6	5	6	7	-	3	6	-	82	<i>Haemophilus influenzae</i> non-b
-	-	-	-	-	-	-	-	12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
2	-	-	-	-	1	-	-	4	<i>Neisseria meningitidis</i>
-	-	-	-	-	1	1	-	5	<i>Enterococcus faecalis</i>
-	1	-	-	20	-	-	1	24	<i>Enterococcus faecium</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Enterococcus gallinarum</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Enterococcus casseliflavus</i>
-	-	-	63	-	-	-	-	110	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	2	<i>Leptospira interrogans</i>
-	-	-	-	1	-	-	-	1	<i>Leptospira</i> sp.
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Cryptococcus neoformans</i>
182 (5)	168 (5)	203 (10)	294 (4)	269 (3)	310 (7)	599 (3)	549 (7)	7396 (110)	合計

():輸入例再掲

報告機関別 (地研・保健所) 2013年8月検体採取分 (2013年10月3日現在)

	秋田県	山形県	栃木県	さいたま市	東京都	神奈川県	横浜市	川崎市	横須賀市	新潟県	富山県	石川県	山梨県	長野県	岐阜県	静岡県	滋賀県
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	5	1	8	27	1	-	18	27	1	10	3	12	3	7	10	32	-
Enterotoxigenic <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enteropathogenic <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	-	-	-
Enterogastric <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Other diarrheagenic <i>E.coli</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> Typhi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O4	3	-	4	5	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
<i>Salmonella</i> O7	5	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	4
<i>Salmonella</i> O9	-	-	-	-	7	-	-	-	-	5	-	-	2	-	4	-	-
<i>Salmonella</i> O13	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>V.cholerae</i> O1:El.Ogawa,CT+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	-	-	5	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	4	-	-	-	27	1	-	1	-	2	-	-	1	-	-	-	-
<i>Campylobacter coli</i>	1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	4	-	-	24	-	4	-	-	-	-	3	-	1	-	-	4
<i>Clostridium perfringens</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella sonnei</i>	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-	1	-	2	-	1 (1)	-	-
<i>Streptococcus</i> group A	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> b	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Leptospira interrogans</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
合計	32	7	17	35	65	1	28 (1)	33	2	17	4	15	10 (1)	26	15 (1)	46	7

Salmonella 血清型内訳

O4 Agona	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 Heidelberg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 Stanley	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 Saintpaul	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
O4 Schwarzengrund	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
O4 Paratyphi B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
O4 Coeln	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 Sandiego	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 I 4:i-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 Others	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O4 Not typed	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O7 Infantis	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
O7 Thompson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O7 Montevideo	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O7 Braenderup	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O7 Singapore	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O7 Lockleaze	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O7 Mbandaka	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O8 Newport	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O8 Manhattan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
O8 Bardo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O8 Nagoya	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	3
O8 Narashino	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O8 Others	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O9 Enteritidis	-	-	-	-	7	-	-	-	-	4	-	-	2	-	4	-	-
O9 Not typed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
O13 Agbeni	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

A群溶レン菌T型内訳

T9	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T12	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TB3264	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(): 輸入例再掲

報告機関別 (つづき)

(2013年10月3日現在)

京 都 市	堺 市	神 戸 市	姫 路 市	尼 崎 市	奈 良 県	和 歌 山 県	広 島 県	広 島 市	香 川 県	高 知 県	福 岡 市	長 崎 市	宮 崎 県	合 計	
16	4	4	-	4	5	3	10	4	-	-	18 (1)	1	18	252 (1)	Verotoxin-producing <i>E.coli</i>
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	34	Enterotoxigenic <i>E.coli</i>
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	16	Enteropathogenic <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6	Enterogastric <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Other diarrheagenic <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2 (1)	<i>Salmonella</i> Typhi
1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Salmonella</i> Paratyphi A
-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	21	<i>Salmonella</i> O4
-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-	-	-	4	15	<i>Salmonella</i> O7
-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	2	10	<i>Salmonella</i> O8
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	19	<i>Salmonella</i> O9
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O13
-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>V.cholerae</i> O1:El.Ogawa,CT+
-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
-	-	12	-	-	-	-	-	18	-	-	-	-	3	69	<i>Campylobacter jejuni</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	4	<i>Campylobacter coli</i>
-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42	<i>Staphylococcus aureus</i>
-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	13	<i>Clostridium perfringens</i>
-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Bacillus cereus</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Yersinia enterocolitica</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-	6 (3)	<i>Shigella sonnei</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	<i>Streptococcus</i> group A
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Legionella pneumophila</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Haemophilus influenzae</i> b
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Enterococcus faecium</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Leptospira interrogans</i>
50 (1)	4	24	1 (1)	4	5	3	11	32 (1)	1	1	18 (1)	1	34	549 (7)	合計
Salmonella 血清型内訳															
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	O4 Agona
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	O4 Heidelberg
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	O4 Stanley
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	O4 Saintpaul
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	O4 Schwarzengrund
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	O4 Paratyphi B
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	O4 Coeln
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	O4 Sandiego
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	O4 I 4:i-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	O4 Others
-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	O4 Not typed
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	O7 Infantis
-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	2	4	O7 Thompson
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	O7 Montevideo
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	O7 Braenderup
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	O7 Singapore
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	O7 Lockleaze
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	O7 Mbandaka
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	O8 Newport
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	O8 Manhattan
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	O8 Bardo
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	O8 Nagoya
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	O8 Narashino
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	O8 Others
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	18	O9 Enteritidis
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	O9 Not typed
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	O13 Agbeni
A群溶レン菌T型内訳															
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	T9
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	T12
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	TB3264

(): 輸入例再掲

報告機関別 (つづき)

(2013年9月30日現在)

愛 知 県	三 重 県	滋 賀 県	京 都 府	大 阪 府	大 阪 府	堺 市	兵 庫 市	神 戸 市	奈 良 県	和 歌 山 県	和 歌 山 県	鳥 取 県	島 根 県	岡 山 県	広 島 県	山 口 県	徳 島 県	香 川 県	愛 媛 県	高 知 県	福 岡 県	福 岡 県	北 九 州	長 崎 県	熊 本 県	熊 本 県	大 分 県	宮 崎 県	鹿 児 島 県	沖 縄 県	合 計	
-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	7	6	-	1	3	-	-	-	-	-	25	12	-	-	-	-	-	96	Enterovirus NT
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	Coxsackievirus A2
1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	Coxsackievirus A4	
3	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	Coxsackievirus A5	
23	5	1	6	17	3	3	9	21	12	3	8	41	13	10	5	20	9	20	31	25	28	2	16	19	34	5	23	5	7	2	834	Coxsackievirus A6
5	1	5	13	5	2	-	2	1	6	-	-	8	-	-	-	-	3	-	51	2	-	2	-	11	2	-	-	-	-	129	Coxsackievirus A8	
1	-	-	-	1	-	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	1	1	1	1	1	1	2	-	-	35	Coxsackievirus A9	
-	-	-	-	1	4	1	1	1	1	-	-	9	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	25	Coxsackievirus A10	
-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	4	Coxsackievirus A12	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	4	Coxsackievirus A14	
1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	4	8	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35	Coxsackievirus A16	
-	-	-	-	1	-	3	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19	Coxsackievirus B1	
-	-	-	1	1	-	1	-	1	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	1	1	-	1	37	Coxsackievirus B2	
1	-	6	2	1	1	1	1	1	4	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	70	Coxsackievirus B3		
-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	13	Coxsackievirus B4	
-	2	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	14	4	22	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	60	Coxsackievirus B5	
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	Echo virus 3	
2	-	-	-	1	7	-	-	1	-	-	-	27	-	14	20	3	-	-	11	4	2	-	1	2	-	6	-	-	104	Echo virus 6		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	Echo virus 7	
2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	Echo virus 9	
-	-	-	-	-	3	1	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	9	Echo virus 11	
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	Echo virus 12	
1	1	-	-	1	1	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	5	-	23	-	-	46	Echo virus 18		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	Echo virus 19	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	Echo virus 21	
1	-	24	-	1	-	-	-	-	-	-	5	-	1	1	-	1	-	1	3	6	6	-	5	-	20	2	10	-	1	10	Echo virus 25	
-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	2	-	-	-	-	13	Enterovirus 68	
13	6	9	-	7	2	5	8	5	7	-	-	7	1	2	2	-	5	2	4	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	228	Enterovirus 71
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	13	Parechovirus NT	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	14	Parechovirus 1	
-	26	34	-	11	24	3	38	3	-	1	-	8	6	1	13	7	6	4	14	12	28	3	-	1	26	7	14	2	-	1	644	Rhinovirus
-	-	5	1	-	2	1	-	1	-	-	-	7	-	2	1	1	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	42	Influenza A H1pdm09	
9	5	-	2	7	3	1	12	3	-	-	6	5	2	1	2	3	-	3	3	-	2	-	3	1	-	8	2	-	214	Influenza A H3		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	20	-	-	-	-	-	6	2	3	14	-	3	-	4	1	-	-	80	Influenza B NT		
1	-	-	-	1	2	1	-	13	-	2	4	-	-	-	-	-	2	3	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	81	Influenza B/Victoria		
10	5	4	-	3	1	2	16	2	-	4	8	10	2	2	-	8	-	-	-	-	-	3	-	-	-	3	-	-	290	Influenza B/Yamagata		
1	-	23	-	4	23	5	1	-	-	4	7	6	6	11	-	-	1	-	15	-	-	-	6	-	7	-	-	10	414	Parainfluenza		
2	-	22	1	-	10	6	6	4	-	-	4	11	-	6	4	2	5	-	4	5	-	-	-	-	4	-	-	10	241	Respiratory syncytial		
1	-	4	3	-	6	6	10	1	-	-	3	1	-	8	1	-	4	7	-	10	1	-	-	4	4	3	1	-	5	250	Human metapneumovirus	
-	-	6	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	Other corona		
-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	3	-	1	-	-	-	40	Mumps		
11	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	5	Measles genotype A		
1	-	-	-	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	Measles genotype B3		
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	Measles genotype D8		
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	Measles genotype D9		
1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	Measles genotype H1		
1	-	1	-	-	53	195	15	1	1	12	74	-	24	2	-	2	2	1	-	-	-	2	-	1	-	-	4	1	471	Rubella genotype NT		
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	Rubella genotype 1a		
8	8	-	-	-	-	-	34	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	Rubella genotype 1E		
2	-	-	-	-	5	4	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	199	Rubella genotype 2B		
-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	Dengue		
-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Chikungunya		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	SFTS		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Reovirus	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Rota group unknown		
17	23	4	12	14	13	11	3	35	-	-	20	19	4	8	2	1	-	2	13	8	13	-	5	-	2	-	12	-	3	6	338	Rota group A
1	5	1	-	-	2	2	-	7	-	-	3	3	2	1	1	-	1	-	3	1	-	-	-	-	1	-	-	-	53	Astrovirus		
1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	Norovirus genogroup unknown		
1	1	-	-	-	1	2	-	-	1	-	1	1	-	-	-	1	-	15	2	1	-	1	-	1	2	-	1	-	94	Norovirus genogroup I		
22	11	5	5	2	5	4	1	5	-	-	17	1	8	2	2	1	2	8	46	13	-	5	-	7	2	1	1	2	329	Norovirus genogroup II		
-	-	-	1	-	-	4	-	-	1	-	2	8	13	-	1	-	1	15	10	1	-	1	-	1	-	-	-	2	110	Sapovirus genogroup unknown		
2	1	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48	Sapovirus genogroup I		
2	9	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	Sapovirus genogroup II		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Sapovirus genogroup III		
-	-	-	-	-																												

Importance of varicella vaccination in organ transplantation units in pediatric services	289	Dengue fever and chikungunya fever cases that occurred in the same tourist group returning from Cambodia	305
Severe form of varicella infection among immune deficient subjects –needing special attention to severe abdominal pain and low back pain.....	290	Change in clinical features of hand, foot and mouth disease (HFMD) within one epidemic season, which was observed in Matsumoto City in the central part of Nagano Prefecture –comparison of 2013 epidemic with the past epidemics.....	306
Adult varicella infection	292 & 293	Detection of enteroviruses from aseptic meningitis patients, 2013 –Oita Prefecture	308
Varicella infection during pregnancy–fetal death in the third trimester due to primary varicella infection	294	Detection of echovirus type 30 from aseptic meningitis patients, 2013–Shiga Prefecture	309
Journal Review “Near Elimination of Varicella Deaths in the US After Implementation of the Vaccination Program”.....	295	An adult male rubella case, among those who had received measles-rubella vaccine, June 2013–Kawasaki City	310
Need of two doses of varicella vaccine	296	Hepatitis A virus outbreak due to intrafamilial transmission, March-July 2013–Kawasaki City	311
Epidemiological studies on varicella zoster in Miyazaki Prefecture..	298	Clinical characteristics of five severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) cases including two cases of intrafamilial infection, May-July 2013	312
Epidemiological studies on varicella zoster in Shodo Island.....	300	A suspected Japanese spotted fever case, which was later diagnosed as endemic typhus by serological diagnosis, June 2013.....	313
Ramsay Hunt Syndrome–what is needed for reducing serious clinical consequences?.....	301		
Pathology of varicella zoster virus infections	302		
Geographical distribution of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) cases in Japan (1 st report).....	303		
Two domestic infection cases of relapsing fever.....	305		

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Chickenpox/varicella zoster and vaccine in Japan

Chickenpox is caused by the primary infection of varicella-zoster virus (VZV). It is category V infectious disease under the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections (Infectious Diseases Control Law) (<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/404/de4041.pdf>) and category II school infectious disease under the School Health and Safety Act. VZV latently infects nerve ganglia, and is reactivated by immunosuppression causing herpes zoster.

Incidence of chickenpox: Number of cases increases from winter to spring, and then gradually decreases towards the autumn. Estimatedly about 1,000,000 chickenpox patients, mostly infants, occur every year, though the overall incidence is decreasing (though slightly) in the recent three years (Fig. 1). While 80% of the patients used to be under 4 years of age, since 2010 the percentage of this age group has been decreasing possibly owing to the increased vaccination coverage of this age group (Fig. 2). When chickenpox and rubella, both sentinel reportable infectious diseases, are compared, however, while rubella decreased dramatically after starting of rubella routine vaccination to infants of the both genders in 1995, the incidence of chickenpox, to which immunization has been conducted on voluntary basis, remained continuously high.

Severe cases: Transmissibility of VZV is strong. It spreads by the air-borne infection, and subclinical infection is very rare. On estimation, one in 400 natural chickenpox infections among unvaccinated children require hospitalization, and nearly 20 in 1,000,000 infections are fatal (Chickenpox fact sheet, National Institute of Infectious Diseases). The incidence of deaths due to chickenpox is the highest among all the deaths caused by vaccine preventable diseases including measles, rubella, mumps and chickenpox that have been reported since 2004.

Hospital infection of chickenpox is a serious problem in pediatric hospitals in Japan. It cannot be prevented even in hospitals using aggressive infection control, and it sometimes results in ward closure (http://www.theidaten.jp/journal_cont/20130328J-41-2.htm).

As chickenpox infection can be fatal to infants who are under immune-suppression, infection control including outpatient services should be further strengthened. Currently, utility of post-operative varicella vaccination to infant organ recipients is under study (see p.289 of this issue). Very often, among immune-compromised individuals with leukemia and other malignancies, etc., the first sign of chickenpox infection is abdominal or back or low back pain in place of rash, and may follow poor clinical consequence like multiple organ failure, disseminated intravascular coagulation, etc. (see p.290 of this issue). Adults as well as infants at high risk tend to follow severe clinical course, such as, pneumonia (see pp. 292 & 293 of this issue).

If a mother is infected during the first 20 weeks of gestation, infection causes in 1-2% of the cases serious damages to the fetus, which is known as congenital varicella syndrome. Stillbirth, though rare, may also occur (see p. 294 of this issue). When

Figure 1. Chickenpox (1982-week 37 of 2013) and rubella cases (1982-2007)* reported on weekly basis from sentinel clinics

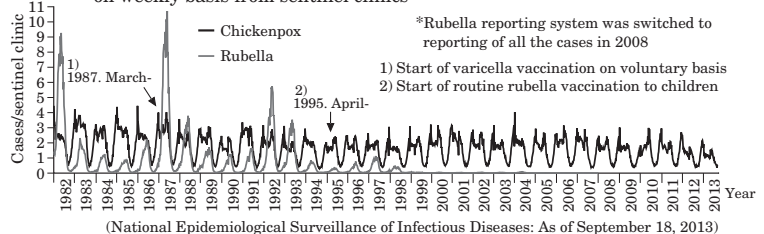
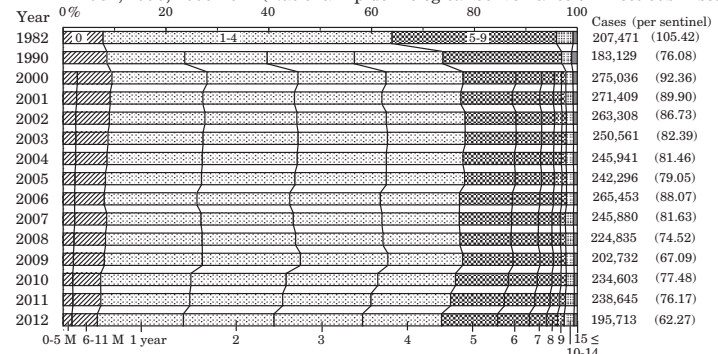


Figure 2. Age distribution of chickenpox cases reported from pediatric sentinel clinics, 1982, 1990, 2000-2012 (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases)



(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Annual production of varicella vaccine from 2003 to 2012

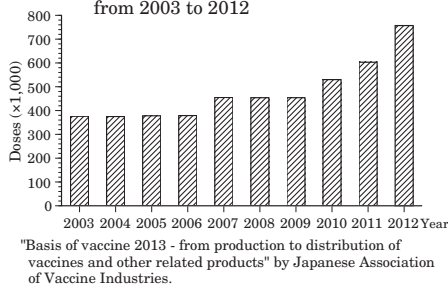
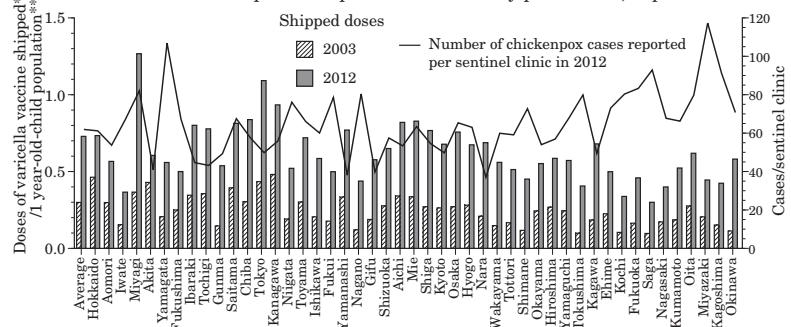


Figure 4. Amount of varicella vaccine shipped (doses per 1-year-old children) and number of chickenpox cases per sentinel clinic by prefectures, Japan



a mother catches chickenpox within 5 days before or 2 days after delivery, trans-placental infection occurs and the infected newborn often follows a serious consequence due to the lack of maternal antibody.

Prevention and therapy: Varicella vaccine is the best for prevention of chickenpox. When a person without immunization or infection history is exposed to varicella, immediate vaccination within 3 days after exposure can prevent disease onset or aggravation of symptoms. As a post-exposure treatment, anti-herpes drugs, such as, acyclovir (ACV) and valacyclovir (VCV), or anti-chickenpox/varicella zoster immunoglobulin (VZIG) is administered. ACV and VCV are not covered by the health insurance in Japan, and VZIG is primarily used abroad. As treatment of infants at high risk needs VZIG, clinicians request its approval and supply in Japan.

Varicella vaccine: The Oka strain varicella live vaccine is recognized by WHO as the most desirable varicella vaccine. In Japan, vaccination targets are people older than 12 months who have no history of chickenpox, people having risk of developing severe form of chickenpox, people having risk individuals in their family, or health care providers. As the vaccination has been conducted on the voluntary basis, exact coverage rate is unknown; so far, coverage rate has been calculated on the basis of number of shipped lots and number of births, which was 30-40%. From 2009 to 2012, the vaccine production doubled probably thanks to increased public recognition and local governments' expanded subsidy to vaccination (Fig. 3). The vaccination dose, which used to be one dose, is now becoming two doses under the influence of the world trend. Therefore, the increased shipment can't be translated directly into increased number of children receiving the vaccine. A system of more precise estimation of vaccine coverage is needed. The amount of the vaccine shipped dose 1-year-old children population is quite variable among prefectures in Japan (Fig. 4).

Safety and efficacy of vaccine: No serious side effects have been observed among the healthy vaccinees since gelatin, an allergen, was removed from vaccine in 2000. Secondary infection of vaccine strain is very rare; so far only 10 cases have been reported in the world. Its efficacy is evidenced by the drastic decrease of patients, hospitalizations and deaths in the United States, which adopted routine immunization of chickenpox in 1995 (see p. 295 of this issue). For those having received one dose, the probability of reinfection during an epidemic is 15-20%, and that of acquiring moderate to severe chickenpox is <5%. As the reinfection can be prevented by two doses (see p. 296 of this issue), implementation of two vaccine doses is desirable from the public health viewpoint. Comparison of costs of vaccination and patient care including burden on patient's family has indicated the cost-effectiveness of routine varicella vaccination. Currently, Vaccine Panel established by Health Science Council is working on incorporation of varicella vaccine into the routine immunization.

Varicella zoster (VZ): According to a survey in Miyazaki prefecture (see p. 298 of this issue), one in three persons acquires VZ if they live for 80 years. The risk of developing VZ can be assessed by an intradermal skin test (see p. 300 of this issue). VZ reduces quality of life on account of the skin rash and prodromal pain as well as postherpetic neuralgia. Ramsay Hunt syndrome occasionally observed is refractory to therapeutic intervention (see p.301 of this issue). Though early clinical intervention can alleviate associated complications, varicella control by vaccine is of prime importance.

As VZ development and decreased host cellular immunity are closely correlated, the United States considered use of varicella vaccine for control of VZ reactivation by taking advantage of its capacity to augment cellular immunity, and the FDA approved an Oka strain based VZ vaccine in 2006. Clinical trials in the United States revealed that incidence of VZ, postherpetic neuralgia and severe cases were decreased by more than 50% each.

As Japan's VZV vaccine for routine immunization has titer comparable to that of the United States' VZ vaccine, since 2004 the VZV vaccines sold in Japan have been attached with a package insert informing that, under "pharmacology", the vaccine can enhance cellular immunity to VZ when applied to persons with decreased immunity due to aging and other reasons.

Diagnosis: Clinical diagnosis of chickenpox and VZ is easy. Laboratory diagnosis using antibody test is available in the commercial laboratories, and is used as a confirmatory test. Virus genome can be detected from vesicles as they contain large amount of virus particles, but the test is not covered by the health insurance. Pathological characteristics of severe VZV infection cases are detailed in p. 302 of this issue.

For monitoring of efficacy and safety of varicella vaccine, a VZV pathogen surveillance system should be established. Differential diagnosis of wild type VZV and vaccine type VZV that is required for the surveillance is described in the "Pathogen Detection Manual: National Institute of Infectious Diseases".

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 Infections, 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.