

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.35 No. 6 (No.412)

2014年6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)

RSVの臨床ウイルス学3, 小児科領域のRSV感染症5, RSV感染臨床所見の個体差6, WebデータベースでのRSV流行情報7, RSV集団感染:重症身障児施設・沖縄県9, 高齢者施設・茨城県10, 成人・高齢者RSV感染症の重要性11, わが国のRSV分子疫学12, フィリピンでのRSVの疫学と意義14, ケニア渡航後グループ内での熱帯熱マラリア2例の発生と成人脳マラリア15, トンガ王国からのチクングニア熱輸入症例:三重県16, 社会福祉施設でのオウム病集発:川崎市17, 最近の広域株によるA型肝炎患者増加と通知法リアルタイムPCR偽陰性への注意18, 腸内細菌科カルバペネマーゼ産生菌検出に適したスクリーニング薬剤の検討20, 平成26年度インフルエンザHAワクチン製造株決定(通知)21, 複数バラインフルエンザウイルスによる呼吸器感染症集発:千葉市21, *C. butyricum*によるボツリヌス症:宮崎県23, 母子破傷風の排除:インド24

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> RSウイルス感染症 2014年5月現在

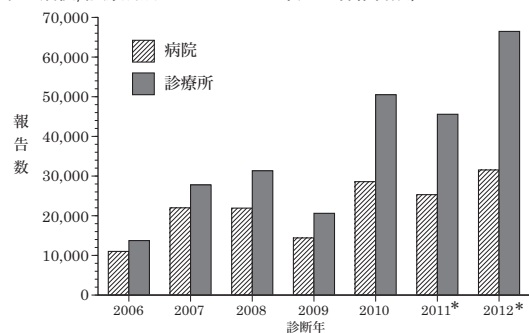
RSウイルス (respiratory syncytial virus; RSV) はパラミクソウイルス科ニューモウイルス属に分類されるRNAウイルスである (本号12ページ)。RSVは飛沫および接触感染により伝播する。生後1歳までに50%以上が、2歳までにほぼ100%がRSVの初感染を受けるが、初感染によって終生免疫は獲得されない (本号5ページ)。

乳幼児における肺炎の約50%, 細気管支炎の50~90%がRSV感染症による (本号6ページ)。RSV感染は、他の呼吸器ウイルス感染症と臨床的には区別できないため、鑑別診断にはウイルス学的検査が不可欠である。治療は基本的には対症療法である。

新生児・乳幼児や免疫不全者は重症化しやすい (本号3 & 14ページ)。合併症として、無呼吸、ADH分泌異常症候群、急性脳症などがある。成人のRSV感染症では概ね感冒様症状を呈するが、感染源となる。高齢者のRSV感染症においてはインフルエンザと同程度の肺炎発症が認められ、致命率も高い (本号11ページ)。また、国内で施設内集団発生も報告されている (本号9 & 10ページ)。ハイリスク者のいる施設では、院内感染対策のためのRSVの早期診断が重要である。

ワクチンはないが、早産児、慢性肺疾患や先天性心疾患等を持つハイリスク者を対象に、RSV感染予防のために、米国で開発され、2002年に日本でも販売開始されたヒト化抗RSV-F蛋白単クローン抗体 (パリビズ

図1. 病院/診療所別RSウイルス感染症患者報告数, 2006~2012年



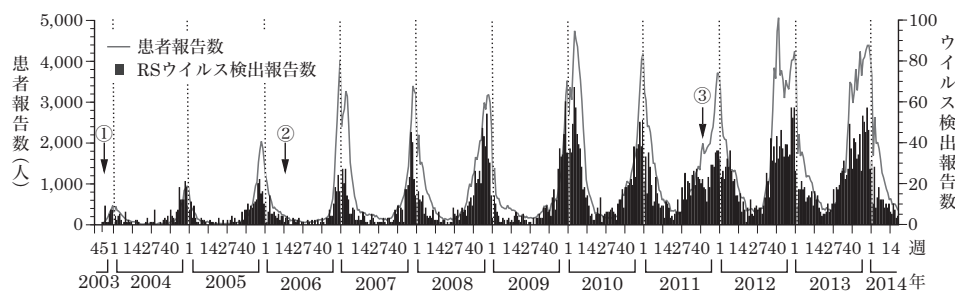
報告した小児科 定点医療機関数	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年*	2012年*
病院	469	536	551	509	568	593	628
一般診療所	790	1,009	1,102	1,046	1,400	1,635	1,864
総数	1,259	1,545	1,653	1,555	1,968	2,228	2,492

*不明(2011年118例、2012年1例)を除く
(感染症発生動向調査:各診断年の翌年集計時点の報告数)

マブ) が投与されている (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250404A1020_2_02/)。

RSウイルス感染症は、感染症法改正 (2003年11月5日施行) 時に、感染症発生動向調査の小児科定点把握5類感染症に追加され、届出には検査診断を必須とする (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-05-15.html>)。RSV抗原検査は、2011年10月17日より、入院中の患者以外に外来の「乳児」および「パリビズマブ製剤の適用となる患者」に保険適用が拡大された (2006年3月31日迄は3歳未満入院

図2. 週別RSウイルス感染症報告数*とRSウイルス検出報告数**, 2003年第45週~2014年第19週



* RSウイルス抗原検査の保険適用対象

① 2003年~入院患者 (3歳未満に限る)

② 2006年4月~入院患者 (全年齢)

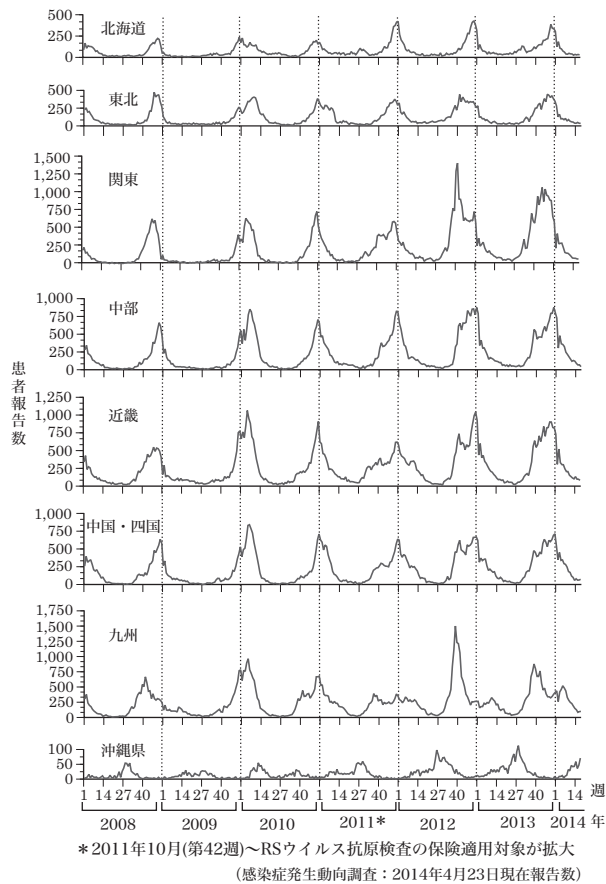
③ 2011年10月17日~入院患者 (全年齢) + 外来患者 (乳児、パリビズマブ製剤の適用患者)

* 感染症発生動向調査: 2014年5月14日現在報告数

** 病原微生物検出情報: 2014年5月20日現在報告数

(特集つづき)

図3. 地域別週別RSウイルス感染症報告数, 2008年第1週～2014年第16週



患者にのみ適用, その後全年齢の入院患者に適用) (本号7ページ)。全国約3,000の小児科定点のうち, 実際にRSV感染症患者を報告した医療機関数は, 病院(入院病床を有する医療機関), 診療所(入院病床を有しない医療機関)ともに増加し, 2012年には8割を超えている(前ページ図1下段の表)。特に診療所数は, 2011年のRSV抗原検査の保険適用対象拡大に先行して増加がみられ, 2008年から2012年にかけて, 診療所からのRSV感染症患者報告数も倍増した(前ページ図1)。

RSV感染症患者発生状況: 2012～2013年のRSV感染症の流行は, 季節性インフルエンザに先行して, 7月頃に始まり9月頃に患者数が急増し, 年末をピークに春まで続いた(前ページ図2)。都道府県別にみると, 最も多いのは以前(IASR 29: 271-273, 2008)に引き続き大阪府であった。報告数の多かった上位5都道府県は, 2012年, 2013年ともに, 主に出生数の多い都道府県であった(北海道, 東京都, 大阪府, 愛知県, 福岡県)。流行開始時期は, 九州が他地域よりも早い傾向にあり, 沖縄県は他県と異なり夏季に流行ピークを持つ(図3)。2012～2013年に報告された患者は男性105,174人(54%), 女性89,370人(46%)で, 以前(IASR 29: 271-273, 2008)同様, 2歳以下が約90%を占め, 0歳, 1歳, 2歳の順に多い(3ページ図4)。

2008年以降に5類感染症の急性脳炎として届出され

表1. RSVウイルスによる急性脳症, 2008～2013年

年	診断月	年齢	性別	備考
2008	12月	2歳	女	
2009	3月	2歳	男	死亡
	12月	2歳	男	
2010	12月	2歳	男	
	1月	1歳	男	
	2月	2歳	男	
	2月	1歳	男	
2011	9月	1歳	女	
	9月	13歳	女	
	2月	5歳	男	
	4月	3歳	女	
2012	6月	1歳	女	
	7月	11歳	女	
	12月	2歳	女	
	1月	2歳	男	死亡
4月	8か月	女		
2013	7月	5か月	女	
	11月	2歳	男	
	9月	11か月	女	
	11月	6歳	男	
2013	12月	1歳	女	
	12月	10か月	女	

(感染症発生動向調査: 2014年4月24日現在)

た患者のうち, RSVが原因と記載されたのは22人(死亡例2人を含む)で, 男性10人, 女性12人であった。年齢中央値は2歳(範囲5か月～13歳)で, RSV感染症が重症化しやすい0～2歳が17人であった(表1)。

RSV等の呼吸器ウイルス検出状況: 全国の地方衛生研究所(地衛研)は, 主に病原体定点(小児科定点を含む全国約5,000のインフルエンザ定点の約10%と全国約500の基幹定点医療機関)が採取した検体の病原体検査を行っている。分離・検出された呼吸器ウイルスの中で, 2009/10シーズンまでは, RSVはインフルエンザウイルスに次いで最も多かったが, 2010/11シーズン以降はライノウイルスの報告数がRSVより多くなった(3ページ表2)。季節的には, RSVは秋～冬に, インフルエンザは冬に, ライノウイルスは一年を通じて報告されている(3ページ図5)。報告数は少ないが, ヒトメタニューモウイルスとパラインフルエンザウイルス(本号21ページ)は春～夏にかけて多い。

2008/09～2013/14シーズンにかけて44都府県の57地衛研が5,441例からのRSV検出を報告した(2014年5月20日現在)。分離・検出陽性となった検査材料は咽頭ぬぐい液が5,358(98%)と最も多かった。検出方法はPCRが4,959(91%)と最多で, 次いで培養細胞での分離が932(17%), 抗原検出が49(1%)などであった(複数法による検出例を含む)。検体採取時点の診断名は気道感染に関する, 下気道炎2,371(44%), RSV感染症1,746(32%), 上気道炎495(9%)等が主であった。

今後の課題: 近年のRSV感染症の報告数が増加している要因としては, わが国の小児科定点における報告機関数の増加や, 流行の拡大などが考えられる。一方で, 高齢者やハイリスク者の肺炎に占めるRSV感染症の重要性が認められており, RSV感染症全体の疾病負担を把握することが今後の課題である。

(特集つづき)

図4. RSウイルス感染症患者の年齢分布, 2008~2013年 (感染症発生動向調査: 2014年4月25日現在報告数)
Figure 4. Age distribution of RSV infection cases, 2008-2013, Japan
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of April 25, 2014)

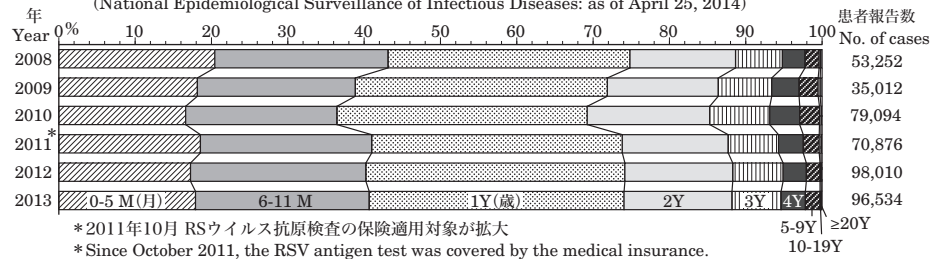


表2. 検体採取シーズン別呼吸器系ウイルス検出状況, 2007/08~2013/14シーズン
Table 2. Respiratory viruses during 2007/08-2013/14 seasons

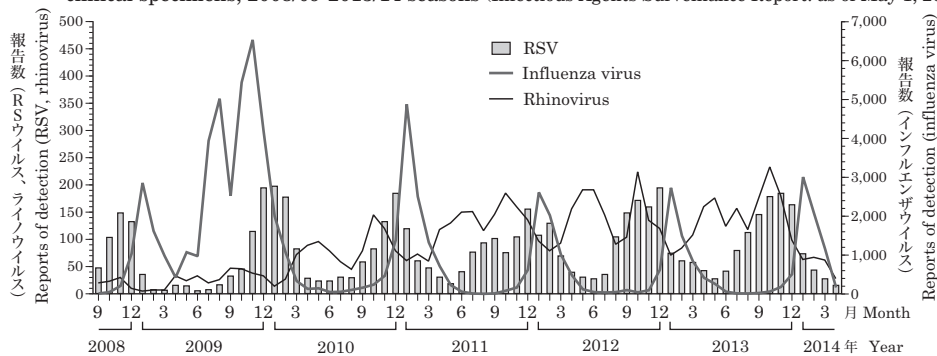
検出ウイルス Virus	検体採取シーズン* Sampling season*							合計 Total
	2007/08	2008/09	2009/10	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	
Respiratory syncytial virus	412	535	974	939	975	1,164	854	5,853
Rhinovirus	226	238	645	1,282	1,670	1,581	991	6,633
Parainfluenza virus	204	338	521	580	729	764	278	3,414
Parainfluenza virus not typed	2	13	4	1	36	8	1	65
Parainfluenza virus 1	43	62	129	121	230	222	113	920
Parainfluenza virus 2	17	55	102	62	69	100	100	505
Parainfluenza virus 3	141	207	276	381	318	397	39	1,759
Parainfluenza virus 4	1	1	10	15	76	37	25	165
Human metapneumovirus	266	244	467	547	545	547	215	2,831
Human bocavirus	35	40	68	206	233	162	61	805
Coronavirus	1	-	16	96	61	118	127	419
Influenza virus A H unknown	-	8	12	2	14	15	4	55
Influenza virus A H1pdm09	n/a	9,866	22,130	6,257	15	163	3,305	41,736
Influenza virus A H1	3,819	3,607	-	-	-	-	-	7,426
Influenza virus A H3	544	2,663	157	3,862	5,143	5,046	1,620	19,035
Influenza virus B	330	2,039	194	1,848	2,043	1,465	2,592	10,511
Influenza virus C	24	9	52	12	61	2	9	169
合計 Total	5,861	19,587	25,236	15,631	11,489	11,027	10,056	98,887

*インフルエンザシーズンによる (各年9月~翌年8月) (病原微生物検出情報: 2014年5月20日現在報告数)
* Sampling season is adjusted to that of influenza virus, which is from September to August of the next year.
n/a: not applicable 該当なし

(Infectious Agents Surveillance Report: as of May 20, 2014)

図5. 検体採取月別呼吸器系ウイルス (RSウイルス, インフルエンザウイルス, ライノウイルス) 検出状況, 2008/09~2013/14シーズン (病原微生物検出情報: 2014年5月1日現在報告数)

Figure 5. Monthly number of respiratory viruses (RSV, influenza virus and rhinovirus) detections from clinical specimens, 2008/09-2013/14 seasons (Infectious Agents Surveillance Report: as of May 1, 2014)



<特集関連情報>

RSウイルスの臨床ウイルス学

RSウイルス (RSV) のウイルス学的特徴

Respiratory syncytial virus (RSV) は、パラミクソウイルス科、ニューモウイルス属に属し、1956年に米国のウイルス学者Morrisらによって発見された^{1,2)}。ウイルスの名前は、感染細胞に生じる形態学的変化である合胞体 (syncytium) に由来する。ウイルス粒子は宿主細胞由来の脂質2重膜 (エンベロープ) を有し、形

状は非対称球形やひも状など不定である。非対称球形ウイルスの直径はおおよそ100~350nmである³⁾。RSVには、ヒト、チンパンジーおよびウシが感受性を示すと考えられている^{2,3)}。RSVのウイルスゲノムは、マイナスセンス1本鎖RNAで約12.5kbの長さを有する。RSVのゲノムからは11種類の蛋白質が翻訳されるが、このうち主要抗原は、F蛋白質 (fusion protein) とG蛋白質 (attachment glycoprotein) である。F蛋白質の保存性は高いが、G蛋白質には高頻度でアミノ酸置換 (変異) を生じる。G蛋白質の性状の差から、RSVは2つのサ

グループ (RSV-AとRSV-B) に分類される³⁾。さらに、現在、G遺伝子の塩基配列に基づく分子系統樹解析により、RSV-Aは11遺伝子型 (GA1-GA7, SAA1, NA1, NA2およびON1) とRSV-Bは20遺伝子型 (GB1-GB4, BA1-BA6, BA7-BA10, SAB1-SAB3, SAB4およびURU1-2) に細分類される⁴⁻⁶⁾。ここ数年、国内外で検出されている主な遺伝子型はRSV-AではNA1とON1型、RSV-BではBA型である (本号12ページ参照)。

RSV感染症の疫学および臨床所見

RSVは、他の呼吸器ウイルス、例えばパラインフルエンザウイルスやヒトメタニューモウイルスと同様に通常感冒や下気道炎 (気管支炎、細気管支炎および肺炎) を引き起こす。また、再感染も生涯にわたり起こる²⁾。特に、本感染症における重要な点は、初感染の乳児および高齢者に高率に気管支炎や肺炎を引き起こすことである。また、下気道炎に喘鳴などの呼吸障害を合併することも多い。他稿で詳述されるが、乳幼児においては、肺炎の約50%、細気管支炎の50~90%はRSVが原因であると推定されている³⁾。RSV感染による下気道炎に喘鳴を伴う時には、胸部X線検査で肺過膨張 (hyperinflation) を呈する 경우가多く、このような症例においては、入院加療を必要とする場合も少なくない。乳児では中耳炎の合併も多い。また、頻度は低いですが、生後数週以内の乳児においては、罹患時に上述したような典型的な呼吸器症状を示さず、無呼吸発作を起こし、突然死につながる可能性も報告されている。さらに、母親からの移行抗体は乳児の感染防御に有効ではないと考えられる。

高齢者の再感染における下気道炎では、6~30%に喘鳴を合併することが知られている⁷⁾。さらに、慢性呼吸器疾患 (喘息や慢性閉塞性肺疾患) のような基礎疾患を有する高齢者ではRSVの再感染により、これらの慢性疾患が増悪することもある (本号11ページ参照)³⁾。このようなことから、家庭、保育園および病院においては、軽症感染例の年長児や成人からの乳幼児や高齢者への感染に注意が必要である。

RSV感染症の流行は、わが国を含む、中緯度地域において、秋~冬にかけて生じることが知られている³⁾。熱帯・亜熱帯地域では、雨期を中心に流行していることが示唆されている²⁾。しかし、2010年頃から、わが国においては、原因は不明であるが、夏~秋にかけても患者数が多く報告されている。なお、わが国においては、RSV感染症は、感染症法において、5類感染症に指定されており、全国の小児科定点 (約3,000定点) から、本疾患患者数が毎週報告されている (<http://www.nih.gov/jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1661-21rsv.html>)。

RSVの検査診断法

他の呼吸器ウイルス感染症と同様に本感染症の検査診断には、免疫クロマト法、細胞培養法、中和抗体法および遺伝子検査法などが用いられる³⁾。免疫クロマト

法は、キット化・市販されており、外来やベッドサイドでRSV感染症の検査診断が可能であるが、感度はあまり高くない。細胞培養法には、RSVに高感受性のHEp-2細胞 (ヒト咽頭がん由来細胞) やA549細胞 (ヒト肺がん由来細胞) などが用いられる。分離株の同定やRSVに対する患者血清抗体の測定には中和抗体法が用いられる。また、臨床材料 (鼻汁、鼻腔ぬぐい液あるいは咽頭ぬぐい液) から、高感度かつ特異的にウイルスを検出するには逆転写PCR法が用いられる^{3,8)}。

RSV感染症の予防と治療

1960年代に不活化RSVおよびパラインフルエンザウイルスワクチンの開発・臨床導入が試みられたが、ワクチン接種群において野生株のRSV感染により、より重篤な臨床症状 (下気道炎や喘鳴) が出現したため、臨床への導入が中止された^{2,3)}。よって、RSVに効果的なワクチンは現在まで開発されていない。また、RSVは、凍結融解、加熱 (55°C・5分)、界面活性剤および有機溶媒処理 (クロロフォルムなど) で比較的速やかに不活化される³⁾。

重症例への治療は、基本的には酸素投与、輸液および呼吸管理などの対症療法が中心である。喘鳴を伴う乳幼児の症例においては、 β_2 刺激薬、吸入エピネフリンおよびステロイドなど、喘息発作時に準じた治療を行う場合もある。現在、米国で治療薬として認可および使用されている抗ウイルス薬 (エアロゾル吸入) はリバビリンのみである³⁾。

なお、現在、RSV感染予防薬として、抗RSVモノクローナルヒト型抗体製剤 (パリーブズマブ) が臨床応用されている。しかし、本剤はわが国においては、先天性心疾患を有する児などに臨床適応が限られている (本号5ページ参照)。

参考文献

- 1) Morris JA, *et al.*, Proc Soc Exp Biol Med 92: 544-549, 1956
- 2) Collins PL and Crowe JE Jr, Fields Virology, 1601-1646, 2006
- 3) Tang Y and Crowe JE Jr, Manual of Clin Microbiol, pp1361-1377, 2007
- 4) Shobugawa Y, *et al.*, J Clin Microbiol 47: 2475-2482, 2009
- 5) Kushibuchi I, *et al.*, Infect Genet Evol 18: 168-173, 2013
- 6) Cui G, *et al.*, PLoS One 8, e75020, 2013
- 7) Falsey AR and Walsh EE, Clin Microbiol Rev 13: 371-384, 2000
- 8) 木村博一, 菅井和子, 田代真人, ウイルス感染症の検査診断スタンダード, 40-44, 2011

国立感染症研究所感染症疫学センター

木村博一 野田雅博 大石和徳

群馬県衛生環境研究所 塚越博之

国立病院機構福山医療センター小児科 菅井和子

<特集関連情報>

小児科領域におけるRSウイルス感染症

小児科におけるRSV感染症の位置づけ

RSウイルス (RSV) は乳幼児でのウイルス性下気道感染症の中で最も頻度の高い原因ウイルスである。米国のコホート調査では流行期における細気管支炎あるいは肺炎の半数以上がRSVによるものであった。RSVによる乳幼児重症下気道感染症による死亡率は先進国では高いわけではないが、入院費用等を勘案すると医療経済的にも大きな問題である。ほとんどすべての児が2歳までに罹患するとされており、多くの場合、初感染時には上気道炎で終息するが、1歳未満での初感染では時に喘鳴、湿性咳嗽、呼吸困難などを伴う細気管支炎や肺炎を惹起する¹⁾。重症化のリスク因子として早産児、循環器・呼吸器疾患、免疫不全などが知られているが、入院を必要とした細気管支炎の3/4はこのようないリスクのない児であることも報告されている²⁾。また、重症細気管支炎で入院した児の半数が反復性喘鳴を来すことが複数の観察研究で報告されている。小児期のRSV感染症の診療にあたる医師の立場からは、①重症RSV下気道感染症の予防、②重症RSV下気道感染症に関連する因子の同定、③RSV細気管支炎後の反復性喘鳴・喘息発症の機序解明とその予防、などが重要な課題である。

RSV感染症の予防

RSV感染症は感染者の咳やくしゃみなどを介する飛沫感染ならびに感染者との直接的・間接的接触感染を介して伝染する。空気感染 (飛沫核感染) はないと考えられている。感染児あるいは感染の疑いのある児に接する時には、上着、エプロン、マスクなどを着用する。石鹸を使つての流水での手洗いや、アルコールでの手指の消毒も効果がある。食器類、おもちゃ、ベッドの手すり、ドアノブなどの接触源を塩素系消毒剤やアルコールなどでこまめに消毒する。これらの基本的な手技により感染の機会をかなり減らせることがわかっている。

1950年代からRSVに対して能動免疫を誘導するワクチンの作製が試みられてきたが、現在まで有効なワクチンは作られていない。現時点でのRSV感染予防はRSVのF蛋白に対するモノクローナル抗体であるパリビズマブによる受動免疫の付与である。2014年5月現在でのパリビズマブ投与の適用は、在胎期間28週以下の早産で12か月齢以下の新生児および乳児、在胎期間29～35週の早産で6か月齢以下の新生児および乳児、過去6か月以内に気管支肺異形成症 (BPD) の治療を受けたことのある新生児・乳児・幼児、24か月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児・乳児・幼児、24か月齢以下の免疫不全やダウン症候群の新生児・乳児・幼児である。これらの児に対して流

行開始から流行終了までの期間 (通常9月～翌年3月まで) の月1回の筋肉内注射が保険で認められている。海外の研究ではパリビズマブ投与群はプラセボ群 (パリビズマブ非投与群) に比して早産児でのRSV感染による入院頻度をおよそ80%減少させ、明らかな効果を示している³⁾。

RSV感染症の重症度に関連する遺伝因子

先に述べたように、早産児、循環器・呼吸器疾患、免疫不全などのリスク因子を持たない児も細気管支炎を発症する。RSVに対する免疫応答、特に感染初期に稼働する自然免疫に関与する分子の遺伝的な個体差はRSV感染症の重症化に関与する可能性があると考えられる。Toll-like receptor (TLR) 4はRSVのF蛋白を認識し、感染早期の炎症やTh1型の獲得免疫応答を誘導する。TLR4の遺伝子多型はRSVの重症化に関連することが海外の研究で明らかにされているが、この遺伝子多型は日本人には見出されない。我々はTLR4のコレセプターであるCD14の遺伝子多型を検討した。すると、日本人小児において血清可溶性CD14 (sCD14) 量と有意に関係するCD14 (-550)C/TのCC型は、RSV細気管支炎の発症と有意に関係していた⁴⁾。In vitroにおける検討ではsCD14はTLR4を介したTNF- α の産生を増強することから、CD14 (-550) CC型をもつ個体は他の遺伝子多型をもつ個体に比べRSV感染により炎症反応が強く誘導され、RSV細気管支炎を発症しやすいことが推察された。また、炎症反応に深く関連する活性酸素の処理に重要な酵素のひとつであるグルタチオンSトランスフェラーゼGSTP1のIle105Valの多型を解析したところ、V/V型でRSV細気管支炎発症率が高いことがわかった。V/V型のGSTP1はその活性が低いことが知られていることからGSTP1105にValをホモで有する個体は炎症反応が強く、細気管支炎になりやすいことが示唆された。TNF- α 阻害薬や抗酸化薬の投与によりRSV感染マウスの気道炎症は高度に抑制されることから、TNF- α と活性酸素はRSV感染による気道炎症にきわめて重要な役割を担っていると考えられる。また、RSVによる気道炎症の強さは組織に浸潤してくる白血球の数によっても規定されることが知られており、白血球の遊走に関与するケモカインの遺伝子多型は重症度に関連する可能性がある。我々の研究でもIL-17やRANTES (CCL5) の遺伝子多型はRSV細気管支炎感受性に関連していた⁵⁾。以上から炎症を規定する分子の遺伝子多型がRSV感染の重症度に関連し、ハイリスク児の同定に有用な可能性が示唆される。

RSV感染症と反復性喘鳴

RSV感染症が乳幼児期の喘鳴および小児気管支喘息の発症に与える影響については、現在まで複数のコホート研究で検討されている。米国のMartinezらは、出生コホート研究で、3歳までのRSVによる下気道感

染症への罹患歴は他のウイルスによる下気道感染症と異なり、5～6歳までの1年間の3回以上の喘鳴と強い相関があることを見出している⁶⁾。北欧のSigursらは、1歳未満の乳児で入院を要したRSV細気管支炎患者とアトピー素因、喘息の家族歴、環境因子などに差がない対象群について、13歳までの気道アレルギーや、吸入アレルゲンに対するIgE抗体の存在を比較解析し、RSV細気管支炎患者では7歳半および13歳の時点での喘息、アレルギー性鼻結膜炎の頻度が対照群に比して有意に高値であり、吸入アレルゲンに対するIgE抗体の陽性率がRSV細気管支炎群で有意に高いことを報告している⁷⁾。パリビズマブによる介入は、未熟児、慢性肺疾患児、先天性心疾患児のRSV下気道感染による入院率を減少させるだけでなく、2年間の追跡において反復性喘鳴の発現率を有意に減少させることが、海外、日本において報告されている^{8,9)}。しかしながらパリビズマブをRSV感染後の喘息発症予防に一律に用いることは医療経済上も現実的ではない。

RSV細気管支炎後の反復性喘鳴・喘息の予測として、ECP (eosinophilic cationic protein) やRANTESなどが報告されている。これらのマーカーは好酸球性炎症のマーカーでもあり、好酸球炎症を抑制する薬物によるRSV細気管支炎後の喘息発症予防が試みられている。Lehtinenらは、入院治療を要するライノウイルス (RV) あるいはRSV陽性の喘鳴を伴う下気道感染乳幼児に対して短期間のプレドニゾロンの内服をさせ、その後の1年間にわたる反復性喘鳴の有無に対する効果について検討を行った。その結果、RVによる初回喘鳴を呈した児でのプレドニゾロンの投与は、その後の反復性喘鳴を有意に抑制したのに対し、RSV細気管支炎に対するステロイドの投与は、反復性喘鳴に対する予防効果はなく、早期介入とはならないことが示唆された¹⁰⁾。一方、韓国と日本の共同研究では、200名の2歳未満のRSV細気管支炎児への3カ月間のロイコトリエン受容体拮抗薬モンテルカストの投与により、1年後の血清EDN (eosinophil-derived neurotoxin) は対照群より有意に低値であり、発症1年以内の反復性喘鳴の頻度も有意に低かった¹¹⁾。追加研究が必要だが、ロイコトリエン受容体拮抗薬によるRSV細気管支炎後の喘息発症予防が期待される。

参考文献

- 1) Glezen WP, *et al.*, Am J Dis Child 140: 543-546, 1986
- 2) Wang EE, *et al.*, J Pediatr 126: 212-219, 1995
- 3) The IMpact-RSV Study Group, Pediatrics 102: 531-537, 1998
- 4) Inoue Y, *et al.*, J Infect Dis 195: 1618-1624, 2007
- 5) Hattori S, *et al.*, Jap J Infect Dis 64: 242-245, 2011
- 6) Martinez FD, *et al.*, N Engl J Med 332: 133-138,

1995

- 7) Sigurs N, *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 171: 137-141, 2005
 - 8) Simoes EA, *et al.*, J Pediatr 151: 34-42, 2007
 - 9) Yoshihara S, *et al.*, Pediatrics 132: 811-818, 2013
 - 10) Lehtinen P, *et al.*, J Allergy Clin Immunol 119: 570-575, 2007
 - 11) Kim CK, *et al.*, J Pediatr 156: 749-754, 2010
- 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 下条直樹

<特集関連情報>

RSウイルス感染における臨床所見の個体差

RSウイルス (RSV) は、特に乳幼児において重症下気道感染を引き起こす呼吸器ウイルスとして重要である。また、成人においてもRSV再感染による気道過敏性亢進、重症下気道感染例も報告されている。しかし、RSVの初感染あるいは再感染時の臨床所見には同じ年齢においても個体差がみられることがある¹⁾。本稿では、自験例として典型的なRSV細気管支炎で入院となった児の周辺で生じた集団感染例の一部にみられた臨床所見の個体差について紹介したい。

RSV細気管支炎症例 (1歳7か月男児) の臨床経過

某年10月30日、RSV感染症と診断された1歳でアレルギー素因 (喘鳴の既往) は特に知られていない幼児 (感冒症状のみ) と接触。接触から3日目の11月2日より鼻汁、咳嗽あり。翌日39°C台の発熱。他院受診し、内服薬の処方を受けたが、症状改善せず、夜間呼吸苦があり睡眠困難。11月5日発熱が継続し、咳嗽の悪化、喘鳴あり当科受診、RSV細気管支炎の診断で入院となった。

既往歴

37週1日2,635gで出生。先天性股関節脱臼、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎。喘鳴の既往なし。集団保育なし

家族歴

両親花粉症、父方祖母に金属アレルギー、母方祖母にアレルギー性皮膚炎・膠原病疑い、母は気管支喘息 (有症時加療のみ)

入院時バイタル所見

体温37.7°C, SpO₂ 98% (室内酸素), RR 32/min, HR 156/min

入院時検査

WBC 18,100/mm³, Neu 52.8%, Hb 12.5g/dl, Plt 3.4×10⁵/mm³, AST 32 IU/ml, ALT 12 IU/ml, LDH 313 IU/l, UA 4.6 mg/dl, BUN 7.8 mg/dl, Cre 0.26 mg/dl, Na 138.6 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 104 mEq/l, 血糖104 mg/dl, CRP 0.30 mg/dl

血液ガス (静脈・室内酸素下) pH7.38, pCO₂ 41 mmHg, HCO₃⁻ 23.4 mmol/l, BE -1.6 mmol/l

鼻汁迅速検査 (免疫クロマト法) にてRSV 陽性
胸部X線写真: 肺野過膨張と軽度気管支影増強あり
入院後経過

入院後、酸素投与は必要としなかったが、喘鳴強く β_2 刺激薬吸入への反応が良好であったため、気管支喘息の治療に準じて β_2 刺激薬の定時吸入を行った。同時に、ロイコトリエン受容体拮抗薬、去痰薬内服で治療開始。乳幼児であり、細菌性下気道感染の合併も考慮し、SBT/ABPC点滴静注も併用した。入院3日目から吸入回数を減量可能、5日目には抗菌薬をSBT/ABPCからCDTR-PI内服に変更し、計7日間使用。6日目には上記症状が軽快したため退院とし、 β_2 刺激薬は内服に変更して継続した。実際のところ、本症例はRSV感染による1歳の細気管支炎の診断で入院となった児であるが、喘鳴が強く、気管支喘息に準ずる治療が効果的であり、今後の反復喘鳴も危惧された。

初発例および接触者の状況

一方、入院例が発症前に接触した1歳のRSV感染児については、上気道症状のみに留まっていた。

また、入院症例の母親は、10月30日に上述した臨床症状が軽度の1歳児に同時に接触しており、11月2日に同時に鼻汁、咳出現し、その後発熱も数日続き、急性肺炎を発症したため、鼻汁迅速検査を行ったところ、RSV陽性であった。また、母親は、基礎疾患の喘息が悪化し、咳、痰が約3週間続いた。一方、父親には呼吸器症状はみられなかった(アレルギー素因はなし)。

考察

これらの症例が示すように、小児においてはRSVに感染しても、個体により発症する症状は異なる。むしろ本症例においてのように、食物アレルギーやアトピー性皮膚炎といったアレルギー素因がある児の場合は、気道過敏性亢進を有する可能性があり、今回のRSV感染が初回喘息発作の誘因となった可能性があると考えられる。特に乳幼児期には、気管支喘息発作とウイルス感染時の喘鳴の鑑別は難しく、近年欧米におけるconsensus reportにおいても、小児喘息のフェノタイプの一つとして、“Virus-induced asthma”という概念も提唱されている²⁾。本邦においても、乳幼児期の喘鳴性疾患では、86%の児でRSV以外のウイルスも含め、ウイルスが検出されていた³⁾。本症例は、アレルギー素因に加え β_2 刺激薬吸入に反応があったこと、喘息の家族歴もあることよりRSV感染により気管支喘息初回発作である可能性も十分考えられ、その時の児の症状に適した治療を行うだけでなく、その後の反復喘鳴の有無に関して十分にフォローする必要がある。

また、近年各種ウイルスの迅速検査が可能となり、本症例もRSV陽性ではあったが、急性細気管支炎の診断は臨床診断であり、確定診断は不可能であるため、乳幼児においては気道異物や気道の先天異常も含め

て、他の喘鳴性疾患の否定が必要である。さらに、RSVは何度も感染と発症を繰り返すために、家族内感染(家族内発端者からの二次感染)に対する注意は必要であり、幼児期にはほぼすべての児が一度は感染するといわれることを考えると、本事例において母親は再感染である可能性が高いと考えられる。アレルギー素因を持つ母親の重症化は、小児と同様に呼吸器慢性疾患(喘息など)を有する成人においてもRSVの再感染時には臨床所見の個体差が大きくなる場合があることを示していると考えられた。

参考文献

- 1) Okayama Y, *Front Microbiol* 4: 252, 2013
- 2) Bacharier LB, *et al.*, *Allergy* 63 (1): 5-34, 2008
- 3) Fujitsuka A, *et al.*, *BMC Infect Dis* 11: 168, 2011
国立病院機構福山医療センター小児科 菅井和子

<特集関連情報>

Webデータベースを用いたRSウイルスの流行情報の集積と公開

背景

RSウイルス(RSV)は、乳幼児に重篤な呼吸困難を起こす疾患として知られている。昨今、RSVの迅速診断キットが診療現場に広く浸透し診断が容易となり、特に小児科診療において臨床症状を把握し、経過を説明する上で大きく役立っている。そうした迅速診断の結果を、各医療機関からインターネットを利用し能動的に集積し、リアルタイムに集計することで流行状況の推移をWebサイトに表示し、診療現場に周知する試みが行われている。

方法

この調査に参加する有志医師は、小児科医が多く参加するメーリングリスト(ML)にて募った。国内には、その大規模なMLとして「小児科医フリートークメーリングリスト」と「日本小児科医メーリングリストカンファレンス」があり、主にこの二つのMLにて自主的に報告する医師を募った。情報の主な項目としては、都道府県・市町村、診断日、性別、年月齢、診断キット、既往歴(低出生体重、パリピズマブ接種歴)、既往症(喘鳴、湿疹の有無、鶏卵白に対する特異IgE)である。このWebデータベースサイトは<http://rsv.children.jp>に存在し、名称を「RSV・オンラインサーベイ(RSV-OS)」とした。

集計結果は、各都道府県の報告数をまとめ定時に日・週集計メールが自動的に配信される。医家向けにはメール本文に症例を登録するWebページとそのログインアカウントが記載されている。

また、報告医師には個別にログインアカウントを設け、当該医師の症例のWeb集計や一覧表をダウンロードできる機能も付加した。検出内容を分析し、診

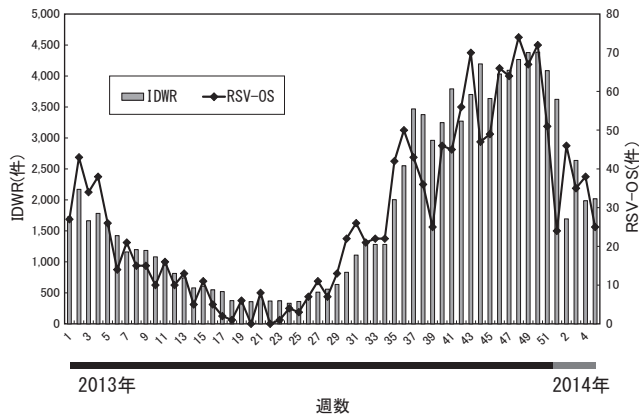


図. IDWRとRSV-OSの報告数推移、2013～2014年

療にすぐに役立つ情報を表示し、報告のモチベーションを維持する工夫をした。

結果

本調査は2008年10月より開始し、2014年4月29日までに232名の医師から情報提供があり（都道府県別にみると最多は東京都の25名）、総報告数は8,877件であった。人口10万人あたりに換算すると、全国平均で0.18名となる。RSV-OSの報告の推移を、ゴールドスタンダードとして感染症週報 (IDWR) に掲載された感染症サーベイランス (NESID) による情報と比較した (図)。2012年12月31日～2014年1月26日の間の、IDWRの報告数とRSV-OSの相関係数 (R) は0.9063と算出された。

最近の情報、すなわち、インフルエンザのシーズン区分にならって2013年第36週～2014年第16週までに限定した分析を行うと、確定患者の報告は1,385件あり、2013年第50週でピークを迎えた (図)。代表性が均一ではないが、人口当たりでは三重県からの報告が最多であった。この期間の全登録者の年齢分布については年齢中央値が生後1歳4か月 (0歳0か月～8歳9か月) であり、生後6か月未満が170例 (12.3%)、6～12か月未満が223例 (16.1%) であった。44例の入院例があり (3.2%)、入院例の年齢中央値は生後5か月 (0歳0か月～3歳10か月) であった。転帰に関する情報は必ずしも十分ではないが、死亡に関する情報は無かった。パリーブズマブが投与された例は14例 (1.0%) であった。これら入院例における基礎疾患としては、低出生体重児が1例 (7.1%)、喘鳴・咳嗽の既往が11例 (78.6%)、加療を必要とする湿疹の既往が6例 (42.9%) であった。

考察

MLで報告医を募り自主的に検出状況を報告する調査手法は「MLインフルエンザ流行前線情報データベース (ML-flu)」でも行われてきた (<http://ml-flu.children.jp/>)。インフルエンザ迅速検査キットによる診断を基にした、ML-fluとNESIDにおけるインフルエンザとの相関係数は、2000/01～2004/05シーズンの

分析では0.9384～0.9935と非常に高く、RSV-OSについても、2012/13～2013/14シーズンの分析では0.9063と、ML-fluと比較するとやや低いものの高い相関を示した。

NESID上のRSV感染症の届出基準では診断は臨床症状のみでは不可であり、検査が必須となっていることから、臨床現場で病原体診断を行う場合に繁用されるRSV迅速診断による抗原検査の保険適用範囲の変動が大きな影響を与えていることは想像に難くない。以前の抗原検査の保険適用は「入院中の患者」のみであったが、2011年10月以後、「入院中の患者」に加えて、「乳児」、「パリーブズマブ製剤の適用となる患者」が新たに追加された。すなわち、NESIDにおけるRSV感染症は、当初、入院が必要な重症者を中心とした検出数の推移を反映していたことに対し、保険適用範囲拡大により、検査対象が重症者から軽症者へ、報告実施機関も病院から外来診療所へと移っていった可能性があり、NESID情報の分析が必要である。RSV-OSでは当初から主に外来診療所からの報告が中心であった。RSV抗原検査の適用拡大前として2008年10月1日～2011年9月30日、拡大後として2011年10月1日～2014年4月29日までの本調査における各患者の年齢中央値について比較すると、前者が1歳5か月、後者が1歳2か月となり、年齢中央値の変化がほぼ観察されない。NESIDでは、2012年以降に多くのRSV患者が報告されるようになり、真の流行か、あるいはサーベイランスの方法変更によるバイアスの影響か、臨床および公衆衛生上の重要なポイントであったが、この期間のRSV-OSとの高い相関性を考慮すると、NESID上における急激な患者増加傾向は、主に外来受診者が中心ではなかったかと推察され、重症患者数増加では必ずしもなかったかもしれない。2013/14シーズンの入院例に関する分析では、生後6か月未満、喘息・咳嗽の既往、アレルギー素因に関連していると考えられる湿疹の既往者は高い発症率を示しており、臨床上の重要な注意すべき所見であると考えられた。

発生动向のみならず、他院を含めた年齢や臨床症状などの分析が能動的に実施される本調査は、RSV感染症の早期診断や、流行に臨床家が気づく機会を作り、診療現場において有益であると考えている。

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金〔新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「災害後の感染症情報の把握に有効なサーベイランスのあり方に関する研究 (平成24年度)」 (代表: 松井珠乃)〕の助成を一部受けて行われた。

謝辞: ご助言をいただいた八幡裕一郎先生 (国立感染症研究所感染症疫学センター) に心より感謝申し上げます。

西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギー
クリニック
西藤成雄

国立感染症研究所感染症疫学センター

砂川富正

たからぎ医院 宝樹真理

日本大学医学部社会医学系医療管理学分野

根東義明

＜特集関連情報＞

重症心身障害児施設において発生したRSウイルスによる呼吸器感染症の集団感染事例, 2011年—沖縄県

背景

社会福祉法人五和会名護療育園（以後、当園と称す）は、沖縄本島北部に位置する重症心身障害児施設であり、入所者数は常時約80名（年齢は2011年当時で6～57歳）、職員数は約130名（医師、看護師、生活支援員、保育士、リハビリスタッフ、栄養士、薬剤師、臨床検査技師、社会福祉士、事務員等）からなる。当園の入所者の主な基礎疾患は脳性麻痺、水無脳症、髄膜炎後遺症、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、染色体異常、ムコ多糖症等多様である。2011年8～9月にかけて、当園にてRSウイルス（RSV）による呼吸器感染症の集団感染事例が発生し、病棟閉鎖を余儀なくされた。集団発生の状況について概観する。

事例

2011年8月9日、入所者の1名が発熱、咳嗽、喘鳴を発症した。3日後に呼吸困難となり、近隣の総合病院に入院した。8月13日より同室（A室と仮称する）の12名の入所者において同様な呼吸器症状を呈する者が続出した。症例定義を当園入所者において8月以降に発熱、咳嗽、喘鳴を呈した者とする、A室では8月21日までに初発例を含む11名が症例定義に合致し（A室の発症率92%）、うち計6名が入院となった（A室の入院率50%）。当園はA室を含み、全部で6つの病室に区分されるが、8月末日までに全病室において有病者が確認された。園内全体では園生30名が症例定義に合致し（全体の発症率37.5%）、うち7名が入院した（全体の入院率8.8%）。図に流行曲線を示す。入院した者の診断名としては全員が肺炎であった。職員の中では症例定義に合致する者はいなかった。同時期、咽頭痛や軽い咳などの軽度の呼吸器症状を呈した者は園生15名、職員3名が確認されている。気管切開、呼吸器管理を受けていた医療的ニーズの高い入所者の症状が重く、入院者はすべてこのような入所者であった（入院者の年齢は6～48歳）。園内にて9名に対して簡易迅速検査を実施したところ、RSVが3名において陽性となった。陽性の者から採取された検体のうち1名については、沖縄県環境衛生研究所でのPCR検査が実施され、RSV陽性が確認された。他にマイコプラズマ、百日咳、ヒトメタニューモウイルス、クラミジア、ライノウイルスなどについて複数の有症者について検査が行われ、

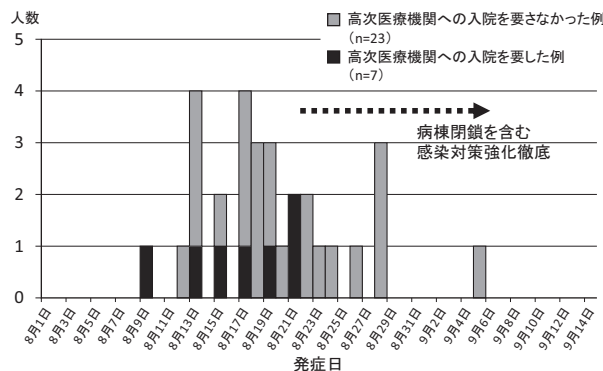


図. 重症心身障害児施設における呼吸器感染症流行曲線、2011年8月1日～9月14日 (n=30)

いずれも陰性であったことが確認されている。よって、本事例はRSVによる呼吸器感染症の集団発生と考えられた。転帰については、幸いなことに入院した7名は全員回復し、無事に退院した。最終の症例は9月5日の発症であり、9月12日までに症状の改善がみられた。初発例の発症より1カ月以上が経過していた。

当園における主な対策としては、罹患者の隔離、職員の手指消毒・マスク着用の徹底のほか、2011年8月23日～同年9月5日までの間、外部面会の制限、短期入所・日中一時支援サービスの停止、入所者の外出制限等に加え、病棟全体を閉鎖とした。

考察

RSV感染症は通常小児において観察されることの多い呼吸器感染症である。乳児などにおいては細気管支炎などを呈して重症化することが知られる。健康成人の場合には軽症にて推移し、風邪として扱われることも少なくないと考えられる。

今回、重症心身障害児の施設においてRSVが侵入した事例を経験した。当園のような特性を持つ施設においては、重症者の多発のみならず、場合によっては生命の危険さえ生じるような状況となり得ることが明らかとなった。本事例において、RSVは外部から飛沫感染・接触感染により持ち込まれたと考えられるが、感染源が職員あるいは外部からの面会者であったのか、詳細は不明である。今後重要な対策として、市中からのRSVを含む感染症の侵入や伝播を防ぐべく、基本的な手洗いなどの手指衛生を徹底するとともに、どのような感染症が流行しているかについての情報収集を強化することが必要であると考えられる。それらの情報をもとに、職員および外部面会者に対する感染症への注意喚起を強化できる。

今回の事例において原因病原体の特定に沖縄県福祉保健所、沖縄県環境衛生研究所、沖縄県立北部病院の協力と、琉球大学医学部感染病態制御学講座助教・原永修作先生、国立感染症研究所感染症疫学センター・砂川富正先生から助言を頂けたことが大きな力となった。当園のように感染制御医のいない地域の医療施設においては、各行政機関、地域基幹病院、専門機関と

の連携は感染制御対策において非常に重要であり、諸機関との連携の有効性を実感した事例であった。

社会福祉法人五和会名護療育園
 仲本千佳子 勝連啓介 中村恭子
 安藤美恵 (現那覇市保健所) 泉川良範

<特集関連情報>

高齢者施設におけるRSウイルス集団感染事例 — 茨城県

茨城県内のA施設(介護老人保健施設, 入所者91名, 職員61名)において, 2014年1月中旬, 発熱, 咳, 咽頭痛などを主症状とする呼吸器感染症が多発し, 発症者10名のうち7名からRSウイルス(RSV)が検出されたので, その概要を報告する。

1月21日, A施設から管轄保健所に, 「原因不明の発熱・呼吸器症状を呈する入所者が30名程度いる」との報告があった。保健所は速やかに発生状況の確認, 感染源調査等を開始するとともに, 当該施設に対し, インフルエンザ感染対策に準じた感染防止対策の徹底強化を依頼した。これを受け, 施設は, 有症者の居室分離, 通所サービスの中止, 面会の制限, 施設内行事・交流の自粛, 標準予防策の徹底, 施設内の消毒, 入所者の健康観察の強化等の対応を行った。

疫学調査の結果, 1月11~20日までの間に少なくとも入所者91名のうち24名(推定発症率26%)に上述した呼吸器症状が出現していたことが推察された(図)。有症者24名は, 男7名, 女17名, 年齢は68~97歳[平均年齢81.1±8.5(標準偏差;SD)]であった。主な症状は, 発熱20名[83.3%, 平均37.7±0.8°C(SD)], 咳21名(87.5%), 鼻汁過多8名(33.3%), 喘鳴7名(29.2%), 咽頭痛7名(29.2%)であった。また, 胸部X線検査により5名(20.8%)に肺炎も認められた。24名のうち21名が施設の同一フロアー(2階)の入所者であった。患者に喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの慢性肺疾患は認められなかった。

次に, 病原体を特定するため, 有症者のうち10名から同意を得て鼻腔ぬぐい液を採取した。検体から市販のキットにより, 遺伝子抽出を行い, 既報に準じて,

(RT-)PCRによる病原体の遺伝子増幅・検出を行った^{1,2)}。なお, 遺伝子検査の対象病原体は, RSV, インフルエンザウイルス(A~C型), パラインフルエンザウイルス(1~4型), ヒトライノウイルス, エンテロウイルス, コロナウイルス, アデノウイルス, ヒトボカウイルス, ヒトメタニューモウイルス, クラミジアニューモニエ, マイコプラズマニューモニエ, ストレプトコッカスニューモニエ, ヘモフィルスインフルエンザとした。また, HEp-2細胞およびVero細胞によるウイルス分離も試みた。結果として, 7名からRSV遺伝子のみが検出され, その他の病原体は検出されなかった。ウイルスは分離されなかった。さらに, 7名から検出されたRSVのG遺伝子の塩基配列解析(249塩基)および近隣結合法による分子系統樹解析を行った。その結果, 患者7名から検出されたRSV株の塩基配列は100%一致した。系統樹解析の結果, これらの株はRSV subgroup B(遺伝子型BA)であることが推定された。また, 分子系統樹上, 検出株は, 関東地域(群馬, 栃木および神奈川県)で過去(2007~2011年)に検出されたBA型と塩基配列の相同性が高かった(93.2~99.9%)。

以上のことから, 本事例はRSVを原因とする高齢者の呼吸器感染症の集団発生と考えられ, 飛沫や接触によるヒト-ヒト感染によって施設内に感染が拡大したと思われた。過去の感染症発生動向調査データによれば, RSV感染症は, 国内では秋季~冬季を中心に流行がみられているが, これらのデータのほとんどは小児科受診患者由来(小児科定点からの報告)であり, 成人や高齢者の患者数を正確に反映していない可能性がある(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1661-21rsv.html>)。

また, 過去には, 小児科領域を主体としたRSV感染症の初感染に対する重要性が論じられてきたと思われる。しかし, 最近のデータによると, RSVは小児のみならず成人や高齢者にも感染(再感染)を引き起こし, 特にCOPDや喘息などの慢性肺疾患を有する成人・高齢者には, これらの基礎疾患の増悪因子として重要視されるようになってきた(本号11ページ参照)^{3,4)}。ゆえに, 特に高齢者施設におけるRSV感染症の集団発生の予防や行政対応は, 他の呼吸器感染症, 例えばインフルエンザなどと同様に重要であると思われる。

参考文献

- 1) Yoshida A, *et al.*, J Med Microbiol 61: 820-829, 2012
- 2) Fujitsuka A, *et al.*, BMC Infect Dis 11: 168, 2011
- 3) Collins RL and Karron RA, In Fields Virology Vol1, 6th eds, pp1086-1123, 2013
- 4) Tang Y and Crowe JE Jr, Manual of Clin Microbiol, pp1361-1377, 2007

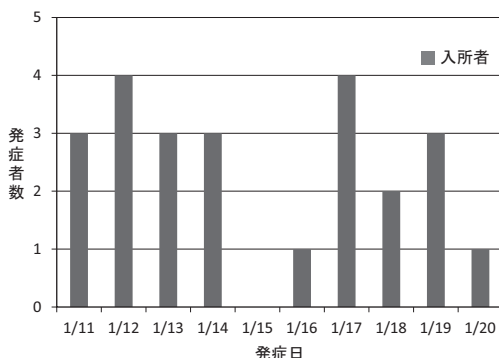


図. RSV感染症発症者数の推移

茨城県衛生研究所

永田紀子 小森はるみ 本谷 匠 土井育子
渡邊美樹 氣田利正

茨城県常総保健所

川上真奈美 塚野 孝 本多めぐみ

群馬県衛生環境研究所 塚越博之

国立感染症研究所 木村博一 大石和徳

<特集関連情報>

成人・高齢者におけるRSウイルス感染症の重要性

RSウイルス感染症の概要

RSウイルス (respiratory syncytial virus; RSV) は、すべての年齢層で上気道炎や下気道炎を引き起こす代表的な呼吸器ウイルスである。RSV感染は乳幼児だけでなく、慢性呼吸器・心疾患を合併する高齢者でも下気道感染を引き起こし、入院・死亡の主要な原因となる。

発症年齢による臨床像の違い

2歳までにほとんどの小児がRSVに感染する。感染後に抗体は産生されるが、感染防御には十分な効果を発揮しないため、初感染以降もRSVの再感染がしばしば起こることが推定される。また、本感染症は、インフルエンザと同様に秋季～冬季に流行し、小児において喘鳴の原因となる¹⁾。重症化する呼吸器ウイルス感染の代表であるインフルエンザと比較した場合、RSV感染症は、乳幼児では致死率が高いことが知られている。一方、成人のRSV感染症は、通常感冒様症状を呈し自然軽快すると考えられていた。しかし、介護施設などでの集団発生の原因にRSV感染の関与が指摘されるだけでなく、高齢者でのRSV感染症(入院治療を要した症例)はインフルエンザと同等の致死率を引き起こすことが示唆されている。このようなことから、高齢者においてもRSV感染の重要性に注目が集まってきている^{2,3)}。文献をもとに、入院治療を必要としたRSV・インフルエンザウイルス感染患者の特徴を表に示す。入院加療が必要なRSV感染患者は、慢性呼吸器疾患を合併している高齢者の頻度が高く、肺炎罹患率はそれぞれ31～42%、30～36%、人工呼吸器使用率・短期致死率はそれぞれ8～9%、11～13%であり、インフルエンザウイルス感染患者の7～8%、6～10%と比較し同等の重症度と考えられる^{2,3)}。特にRSV感染者では肺炎を発症すると予後不良であり、肺炎患者の

表. 入院治療を必要としたRSV感染症とインフルエンザ患者の比較

	RSV感染症 (n=132 ²⁾ , 607 ³⁾	インフルエンザ (n=144 ²⁾ , 547 ³⁾
平均年齢(歳)	75-76	74-76
肺炎(%)	31-42	30-36
短期致死率(%)	8-9	7-8
慢性呼吸器疾患合併(%)	35-58	24-55
人工呼吸器使用(%)	11-13	6-10

文献²⁾および³⁾より作成

15%程度に肺炎球菌、インフルエンザ菌などによる二次感染が認められている³⁾。

臨床症状

成人・高齢者におけるRSV感染による入院加療が必要な症例は、発熱、咳嗽、喀痰、喘鳴および呼吸困難などを合併する場合が多い³⁾。しかし、臨床症状だけで他の呼吸器感染症と鑑別することは困難であると思われる。

RSV感染症と重症化

過去の報告によれば、RSVは介護施設入所中の高齢者で入院・致死率を増加させる原因⁴⁾となり、またさらに、集中治療室への入室が必要な市中肺炎患者においても高頻度(10.9%)に検出されていた⁵⁾。しかし、成人・高齢者でのRSV感染症の重症化の機序は、明らかになっていない。最近、RSV感染症は、高齢者に合併しやすい基礎疾患が重症化に関与している可能性が示唆されている⁶⁾。特に慢性呼吸器疾患、例えばCOPD (chronic obstructive pulmonary disease)・喘息、慢性心疾患、重度の免疫不全状態が重症化の危険因子として示唆されている^{7,8)}。また、これらの基礎疾患の中で、最も注目すべき疾患はCOPDである。COPDはタバコなどに含まれる有害物質を吸入することで進行する慢性呼吸器疾患である。本疾患は、本邦の疾患死亡率の9番目に位置し、今後患者数の増加が予想されている。呼吸器ウイルス感染は、COPDの進行を加速させる「増悪」の主要な因子とされ、RSV感染はCOPDの増悪に関与している⁹⁾。また、RSVの無症候性感染が安定期COPDの進行を加速させる報告もある¹⁰⁾。

最近の成人RSV感染症に関する世界的な研究動向

15カ国におけるインフルエンザ様症状を呈した患者のサーベイランス(1年間)では、入院を必要とした高齢者の平均12.5%をRSV感染が占めていたが、その検出頻度は地域によって大きく異なっていることが示されている¹¹⁾。しかしながら、本邦において成人の呼吸器ウイルス感染の疫学研究は、ほとんど行われていないと思われる。当診療科で行った前向きな観察研究で、5カ月間(2012年8～12月)に呼吸器感染症の関与が疑われ入院を必要とした患者70人(肺炎26人、COPD 8人、喘息 8人、膠原病関連肺炎 8人、間質性肺炎 6人、その他14人)で(RT)-PCR法を用いて主要呼吸器ウイルスを検出した。その結果、70人中7人(10%)に呼吸器ウイルスが検出され、そのうちの3人(COPD 2人、喘息 1人)からRSVが検出された。また、RSVが検出されたCOPD患者1人は、人工呼吸管理を必要とし、呼吸不全で死亡の転帰をたどった¹²⁾。

診断方法

小児のRSV感染症診断には、呼吸器検体を用いた迅速抗原検査が行われている。しかし、高齢者においては上記の検査は感度が低く、診断精度が落ちる。そのため、疫学調査では(RT)-PCR法による検査が望まし

いが、費用が高額であり、設備の問題で日常臨床での使用は困難である。しかし、免疫不全患者や呼吸不全患者などの重症例では、排泄されるウイルス量が多くなり、迅速抗原検査でも陽性になり易い可能性がある¹³⁾。

治療および予防薬

現在、本邦においてRSV感染症はインフルエンザと異なり、有効なワクチンおよび抗ウイルス薬がない。唯一、RSV感染症予防に有効性が確認され臨床的に使用されている治療は、抗RSVヒト化モノクローナル抗体のバリビズマブであり、適用は早産の乳児、先天性心疾患・呼吸器疾患を有する乳幼児等での重篤な下気道疾患の発症抑制である。成人での有用性は明らかでない。一方、同種骨髄移植を行った免疫不全患者を対象とした後向き研究では、RSV感染時のリバビリン吸入は重症化抑制に有効であることが示唆されている¹⁴⁾。

参考文献

- 1) Fujitsuka A, *et al.*, BMC Infect Dis 11: 168, 2011
doi: 10.1186/1471-2334-11-168
- 2) Falsey AR, *et al.*, N Engl J Med 352: 1749-1759, 2005
- 3) Lee N, *et al.*, Clin Infect Dis 57: 1069-1077, 2013
- 4) Elis SE, *et al.*, J Am Geriatr Soc 51: 761-767, 2003
- 5) Choi SH, *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 186: 325-332, 2012
- 6) Walsh EE, *et al.*, J Infect Dis 207: 1424-1432, 2013
- 7) Englund JA, *et al.*, Ann Intern Med 109: 203-208, 1988
- 8) Duncan CB, *et al.*, J Infect Dis 200: 1242-1246, 2009
- 9) Kurai D, *et al.*, Front Microbiol 4: 293, eCollection, 2013
- 10) Wilkinson TM, *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 173: 871-876, 2006
- 11) Falsey AR, *et al.*, doi: 10.1093/infdis/jit839, 2014
- 12) Kurai D, *et al.*, OS163 APSR YOKOHAMA, 2013
- 13) Talbot HK and Falsey AR, Clin Infect Dis 50: 747-751, 2010
- 14) Shah DP, *et al.*, J Antimicrob Chemother 68: 1872-1880, 2013

杏林大学医学部付属病院呼吸器内科

倉井大輔 石井晴之 皿谷 健 滝澤 始

<特集関連情報>

わが国のRSVの分子疫学

RSウイルス(RSV)はマイナス一本鎖のRNAウイルスで、乳幼児を中心に下気道感染を起こす。血清型でA型とB型に分かれ、さらにG蛋白やF蛋白を用いて遺伝子型に分けられる。表面蛋白のG蛋白は、細胞への付着蛋白であり、抗原決定基を持ち遺伝子可変性

に富んでいる^{1,2)}。G蛋白の遺伝子分類で最も頻用されているのは、PeretらによるG蛋白第2可変領域の270-330塩基の遺伝子配列による分類である³⁾。これまで、A型RSVは10遺伝子型(GA1-7, SAA1, NA1-2)、B型RSVは20遺伝子型(GB1-4, BA1-10, SABI-4, URUI-2)に分類されている⁴⁾。我々は、2001年から新潟市内の小児科にてRSVの調査を行ってきた。2003年には、スペインの研究者が報告したBAタイプというB型RSVのG蛋白に60塩基の繰り返し挿入が入った型を検出した⁵⁾。2004~2006年にはA型RSVの新しい遺伝子型NA1とNA2を見出した⁶⁾。その後も、BAタイプの新たな遺伝子型(BA7~10)を報告した⁷⁾。

2012年より、厚生労働科学研究費補助金「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」(研究代表者; 国立感染症研究所・松井珠乃室長)により、全国的なRSVの疫学調査を開始し、全国12カ所で調査を行った。各地の小児科を受診しRSV感染症を疑われた患児から、迅速診断キット(クイックナビTM-Flu+RSV)を用いてスクリーニングを行い、陽性者から臨床検体を採取した。合計267件の検体から、HEp-2細胞を用いて40件のウイルスが分離され(15.0%)、コンベンショナルPCRでは171件が陽性であった(64.0%)。PCRの結果、A型は146件(85.4%)、B型は25件(14.6%)とA型が優勢であり、都府県別にみてもすべての地域でA型RSVが優位であった(次ページ図)。2012~2013年シーズンは、A型で遺伝子分類ができた136件中、130件がNA1であり(95.6%)、さらにG蛋白第2可変部位に72塩基の挿入配列をもったON1が6件検出された(4.4%)。ON1は2010年にカナダで入院症例を中心にみられた新しい遺伝子型で、NA1の亜型である⁸⁾。我々の調査ではON1は神奈川県と新潟県のみで他の県では検出されなかった(次ページ図)。また、ON1とNA1の重症度(入院率)には統計的な差が無かった。Tsukagoshiらによると、同シーズンに栃木、千葉、神奈川県、山口県の感染症サーベイランス検体からON1が検出されたものの、我々と同様に割合は低かった¹⁾。一方で、B型RSVは遺伝子分類が可能であった19件中、18件がBA9(94.7%)、1件がBA7であった(5.3%)。近年、アジア各地でRSVの分子疫学がさかんに行われており、フィリピン、中国でもNA1とBA9, BA10が検出されている^{4,9)}。

RSVのG蛋白遺伝子解析の問題点として、1) 遺伝子型分類の基準、2) 遺伝子型の意義が挙げられる。1)については、Peretらのグループが遺伝子型分類を提唱して以来、研究者ごとに様々な基準で新しい型を報告してきた。最近の論文では、新しい遺伝子型の基準として、70%以上のブートストラップ値を持ち、グループ内のp-distanceが0.07未満であることを用いたものが多い¹⁰⁾。研究者間で統一した基準を用いることは、異なる地域での比較を容易にするために重要であ

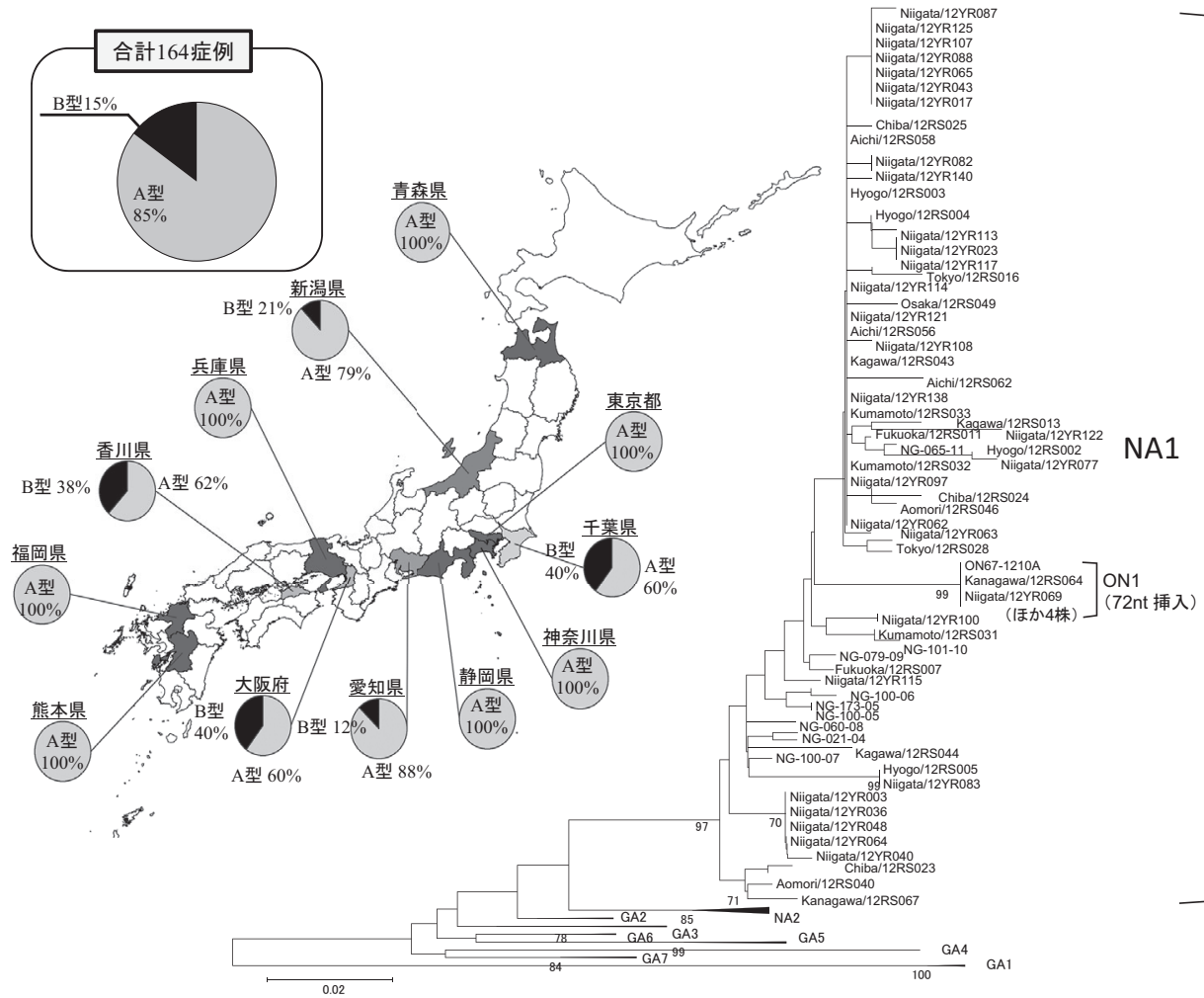


図. 2012～2013年シーズンの日本各地で検出されたRSVの型と、A型RSVの樹形図解析 (G蛋白第2可変領域、270nt Neighbor-joining法)

全国的にA型優位であった。A型RSVはすべてNA1遺伝子型に属し、カナダで報告されたON1遺伝子型も6件みられた

る。2) については、G蛋白の新しい遺伝子型が年々報告されているものの^{4,9)}、遺伝子多様性と免疫原性との関連や、臨床像への影響は十分わかっていない。RSVのG蛋白は可変性に富むが、同部位による中和抗体は限定的で感染を抑えきれないことが明らかになってきている²⁾。また、ON1など一部の遺伝子型では臨床的に重症化するといわれているが、その確からしさや、実験室的な検証はこれからである。

我々は、2013～2014年シーズンも同様に全国的なRSV調査を行い、結果を解析中である。今後は、国立感染症研究所を中心に地方衛生研究所からのRSVを集約的に解析するシステムが構築されることが望まれる。

参考文献

- 1) Tsukagoshi H, *et al.*, Microbiol Immunol 57: 655-659, 2013
- 2) Melero JA, *et al.*, Curr Top Microbiol Immunol 372: 59-82, 2013
- 3) Peret TC, *et al.*, J Gen Virol 79 (Pt 9): 2221-2229, 1998
- 4) Cui G, *et al.*, PLoS One 8: e75020, 2013

- 5) Sato M, *et al.*, J Clin Microbiol 43: 36-40, 2005
- 6) Shobugawa Y, *et al.*, J Clin Microbiol 47: 2475-2482, 2009
- 7) Dapat IC, *et al.*, J Clin Microbiol 48: 3423-3427, 2010
- 8) Eshaghi A, *et al.*, PLoS One 7: e32807, 2012
- 9) Ohno A, *et al.*, J Clin Virol 57: 59-65, 2013
- 10) Venter M, *et al.*, J Gen Virol 82: 2117-2124, 2001

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野
 齋藤玲子 齋藤孔良 Isolde Caperig Dapat
 近藤大貴 八神 錬 日比野亮信 菖蒲川由郷
 日本外来小児科学会リサーチ委員会
 池澤 滋 加地はるみ 斉藤 匡 西藤成雄
 島田 康 白川佳代子 杉村 徹 鈴木英太郎
 瀬尾智子 武井智昭 富本和彦 中村 豊
 西村龍夫 永井崇雄
 佐野医院 佐野康子
 静岡厚生病院 田中敏博
 国立病院機構三重病院 谷口清洲

<特集関連情報>

フィリピンにおけるRSウイルスの疫学とその意義

Respiratory syncytial virus (RSV) は、日本や欧米では乳幼児の細気管支炎を含む急性下気道感染症の重要な原因としてその臨床的意義は確立している。熱帯地域の途上国では肺炎などの急性呼吸器感染症は5歳未満の小児の死因として最も重要なものである。しかし、これまで熱帯地域でのRSVの実態はよくわかっていなかった。近年多くのデータが世界中から得られるようになり、RSVは熱帯地域を含めた世界全体で小児の急性下気道感染症の最も重要な原因であり、RSVによって世界中で6.6万～19.9万人の小児が死亡しており、その99%が途上国で起きていると推計されている¹⁾。

我々は2008年よりフィリピンの熱帯医学研究所 (Research Institute for Tropical Medicine: RITM) に研究拠点を設置し、ウイルス感染症を中心とした感染症研究を行ってきた²⁾。その中で、急性呼吸器感染症におけるRSV等の呼吸器ウイルスの役割について明らかにしてきた。

2008年5月からレイテ島のタクロバン市にある東ビサヤ地域医療センター (Eastern Visayas Regional Medical Center: EVRMC) において、重症肺炎と臨床的に診断され入院している小児を対象にした研究を行ってきた。2008年5月～2009年5月までの1年間に重症肺炎で入院した小児819例のうち198例 (24.2%) からRSVが検出され、このうち193例からグループA

のRSVが、5例からグループBのRSVが検出された。さらにグループA陽性例のうち7.5% (12/160) が死亡例 (重症化し自主退院した例を含む) であり、死亡原因としてもRSVが重要であることが示された³⁾。また、2008年5月～2012年4月までの間にEVRMCに入院した小児重症肺炎患者2,150例中415例 (19.3%) がRSV陽性であった⁴⁾。図1に2008年5月～2013年3月までにEVRMCに入院した小児重症肺炎の症例数とRSV陽性数を示している。2009～2010年はRSVの陽性率が低かったが、それ以外の年では8月～翌年の2月ぐらいいかけてRSVの陽性数が増えることが明らかになった。EVRMCでは重症肺炎と診断され入院した小児を対象としているが、多くの途上国において、重症肺炎の診断は世界保健機関 (World Health Organization; WHO) の提唱しているIntegrated Management of Childhood Illness (IMCI) の診断基準を使用している。この診断基準ではX線診断を必要とせず、呼吸数や陥没呼吸の有無など臨床症状から判断している。したがって、この中には実際には肺炎だけではなく、気管支炎、細気管支炎、さらには喘息などが含まれる可能性がある。

また、ルソン島北部のバギオ市においてもインフルエンザの疾病負荷研究の一環としてRSVの検索も行っている⁵⁾。バギオ市では市内の医療機関に重症急性呼吸器感染症 (severe acute respiratory infection; SARI) で入院した、成人を含むすべての患者からの検体を採取し、PCRでRSVの検索を行っている。表1に2009～2011年までの年齢別のRSVの陽性数・陽性

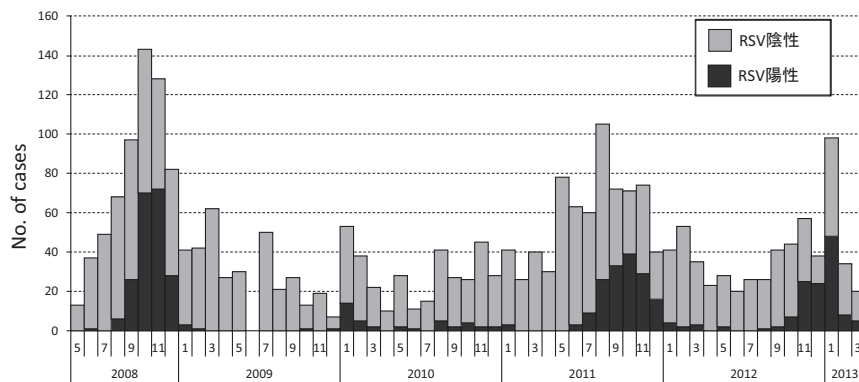


図1. フィリピン・レイテ島のタクロバン市にある東ビサヤ地域医療センターに重症肺炎で入院した小児からのRSウイルスの検出

表1. フィリピン・バギオ市の医療機関に重症急性呼吸器感染症で入院した患者からのRSウイルス (RSV) 検出

年齢	2009年			2010年			2011年		
	検体数	RSV陽性数	RSV陽性率	検体数	RSV陽性数	RSV陽性率	検体数	RSV陽性数	RSV陽性率
6か月未満	84	31	36.9%	154	59	38.3%	186	72	38.7%
6～23か月	222	53	23.9%	258	89	34.5%	410	113	27.6%
2～4歳	73	12	16.4%	117	23	19.7%	215	36	16.7%
5～14歳	70	4	5.7%	78	7	9.0%	118	7	5.9%
15～49歳	84	3	3.6%	102	5	4.9%	110	4	3.6%
50歳以上	93	2	2.2%	103	5	4.9%	179	9	5.0%
合計	626	105	16.8%	812	188	23.2%	1,218	241	19.8%

率を示してある。年別の陽性率は16.8% (2009年) から23.2% (2010年) であったが、陽性率は2歳未満の小児で高く、特に6か月未満の乳児で高かった。しかし、陽性数としては6~23か月の小児の方が高かった。成人では陽性率は低いものの、いずれの年でも陽性を認めた。

レイテ島タクロバン市とルソン島バギオ市いずれの研究でも、RSVは急性呼吸器感染症の入院患者のなかで重要な役割を果たしており、特に乳幼児のSARIの主要な原因となっていることが明らかになった。しかし、RSVに対して有効な予防法としては、高価なヒト化モノクローナル抗体しかなく、フィリピンのような国で使用することは現実的ではない。より安価で有効な予防・治療方法の確立が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Nair H, *et al.*, Lancet 375: 1545-1555, 2010
- 2) 押谷 仁, *et al.*, ウイルス 63: 45-50, 2012
- 3) Suzuki A, *et al.*, BMC Infect Dis 12: 267, 2012
- 4) Ohno A, *et al.*, J Clin Virol 57: 59-65, 2013
- 5) Tallo VL, *et al.*, Influenza Other Respir Viruses 8: 159-168, 2014

東北大学大学院医学系研究科・微生物学分野
押谷 仁 岡本道子 神垣太郎 齊藤麻理子
齊藤繭子 玉記雷太
国立病院機構仙台医療センター
・ウイルスセンター 鈴木 陽

<速報>

ケニア渡航後の同グループ内における熱帯熱マラリア2例の発生, および成人脳マラリア症例の報告

熱帯熱マラリアは免疫のない旅行者では予後が悪く¹⁾, 渡航関連感染症の中で最も注意を要する疾患に位置づけられている。2013年には、ケニア・ニャンザ州へのツアー参加者2名が熱帯熱マラリアと診断された事例がIASRで報告され²⁾, マラリアリスク地域への出発前の準備不足や予防に関する渡航者の誤解についての注意喚起が行われた。残念ながら、その後も一般市民における渡航時の感染症の予防等への意識も高いとはいえない状況が続いている。

国のグローバル人材戦略のもと、学生や職員を海外に派遣する高等教育機関が増えるなか、大学内の活動で渡航をした学生2名が熱帯熱マラリアを発症した。1名は脳マラリアを含む合併症を伴い重症化している。

教育機関および医療機関の協力により同様の症例を防ぐことが可能との見地から共有したい。

症例は20代の生来健康な男性、大学サークル活動で3月中旬から12日間、ケニア・ニャンザ州キスム (高度1,000m台、ケニア第3位の規模の都市) に滞在した。検疫所で黄熱ワクチンは接種していたが、マラリア予

防内服はしていなかった。現地民の家で寝袋を使って寝泊りし、蚊帳や忌避剤の使用はしていたが、蚊に刺されることは多かった。帰国13日後に悪寒戦慄を伴う発熱、頭痛、食思不振を自覚し、翌日に近医Aを受診して解熱剤の処方を受けた。しかし、症状が改善しないため同日近医Bを受診し、第3病日に近医Bに入院となった。血液検査を施行し、細菌感染症としてミノサイクリンの投与を受けたが、症状は改善せず、水様便や血尿も出現した。同行者の1名が別の医療機関で熱帯熱マラリアと診断されたとの情報を得て、第5病日に精査加療のため当院に転院となり、抗原迅速検査および塗抹鏡検にて熱帯熱マラリアと診断された。当院来院時のバイタルサインは体温37.2°C、心拍数80/分、呼吸数27/分、血圧111/62 mmHgと多呼吸を認めたが呼吸苦はなく、意識清明で食事も少量摂取が可能であった。黄疸も著明ではなく、顔面浮腫および肝叩打痛と脾腫大を認めるのみであった。血液検査では腎障害もなく、乳酸値も4.3 mmol/lと重症マラリアの基準³⁾を満たす項目は少なかったが、寄生率は21.7% RBCと非常に高度であった。寄生率の高さより重症マラリアとして*グルコン酸キニーネ静注 (16 mg/kgでloading, 以降8 mg/kg q8hrで投与) を開始した。投与翌日より昏睡状態となり、脳マラリアの診断に至った。

第9病日には原虫消失を認めたが、意識障害は遷延している。ただし、改善傾向にはあり、第13病日において呼びかけに対して開眼閉眼が可能となった。

ケニアは標高1,000~1,800mの高地が多く、赤道直下の国としては比較的熱帯熱マラリアの感染リスクが低い国といえるが、ヴィクトリア湖沿岸の西部州やこのたび渡航したニャンザ州などの地域は高リスク地域に分類される⁴⁾。マラリアリスク地域渡航前には、マラリアの病態や症状についての教育、予防内服についての検討、適切な防蚊対策および体調不良時の迅速な対応についての説明が不可欠である。とりわけ帰国後の発熱に対する迅速な医療機関受診についての教育が重要であり、熱帯熱マラリアによる死亡者の初回医療受診は第4~8.5病日 (中央値) とされており、発症から診断までのタイムラグが致命的な結果につながると報告されている¹⁾。渡航者に対するマラリアについての教育は、“受診の遅れ (Patient's delay)” やマラリア診療歴の少ない医師の多い日本での“診断の遅れ (Doctor's delay)” の減少に大きく寄与する。本症例においては、“帰国後1か月以内の発熱は熱帯熱マラリアの可能性がある”, “治療の遅れが重症化につながる”, “マラリア予防内服が利用できる” といった情報を得られておらず、重篤な状況に陥ったものと考えられる。

海外研修の準備の段階において、しばしば“周囲の人間が何もしなくても大丈夫だった”, “今まで問題が

なかったから何もしなくて大丈夫”といった誤った認識も散見される。グローバル化の中、準備不足によって本来避けうるリスクにさらされることがないように、大学における渡航前教育の実施や、渡航前後の医療機関受診の支援を行うことが重要である。

*国内未承認のキニーネは熱帯病治療薬研究班により入手、本人の同意を得て使用

参考文献

- 1) Checkley AM, *et al.*, BMJ 344: e2116, 2012
- 2) 中村ら, IASR 34: 235, 2013
- 3) WHO, Guidelines for the treatment of malaria, Second edition [2014/4/19 アクセス]
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf?ua=1
- 4) Malaria Atlas Project, The spatial distribution of Plasmodium falciparum malaria endemicity map in 2010 in Kenya [2014/4/19 アクセス]
http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/endemicity/Pf_mean/KEN/

国立国際医療研究センター国際感染症センター
山元 佳 加藤康幸 青山純也 篠原 浩
早川佳代子 堀 成美 金川修造 大曲貴夫

<速報>

チクングニア熱のトンガ王国からの輸入症例 — 三重県

2014年3月、トンガ王国より帰国し、チクングニア熱と確定診断された症例について報告する。

症例と経過：26歳の男性、伊勢市在住。トンガ王国にて業務のため2012年秋より滞在中で、2014年3月20日に一時帰国した。帰国前の3月15～18日にかけて、業務のため藪に立ち入りしており、蚊に刺されたとの稟告があった。3月22日より関節痛と体幹部の発疹を認め、翌23日には37°Cの発熱、軽度の吐き気を伴い関節痛の増悪を自覚したため、3月24日に近医を受診、3月25日には伊勢赤十字病院を受診した。稟告と症状からデング熱等の感染症を疑い、三重県保健環境研究所に血液、血清、尿の検体提出があった。初診時の血液検査所見はWBC 4,200/ μ l, RBC 552万/ μ l, Hb 16.9 g/dl, Ht 47.5%, Plt 17万8千/ μ l, CRP 4.24 mg/dl, AST 23 U/l, ALT 15 U/lであり、CRPの上昇が認められたが、その他はほぼ正常範囲内であった。3月25日にアセトアミノフェン製剤が処方され、3月26日以降の発熱は認められなかった。発疹は3月27日に全身に出現し、3月29日には消褪傾向となった。また、軽度の関節痛は4月1日まで認められた。症状は比較的軽度であったため入院はせず、4月1日の受診をもって完治とされた。

ウイルス学的検査：3月25日に採取された検体(全血、血清、尿)を用いてデング熱およびチクングニア

熱の検査を実施した。

デングウイルスについてはデング熱迅速抗体検査キット(PanBio社)によるIgG、IgM検査、デングウイルスNS1抗原検出キット(BioRad社)によるNS1抗原検査、デングウイルス感染症診断マニュアルに基づくConventional RT-PCR法によるデングウイルス遺伝子検査を実施したが、いずれも陰性であった。

チクングニアウイルスについては、チクングニアウイルス検査マニュアルに基づき、Conventional RT-PCR法によるチクングニアウイルス遺伝子検査を実施したところ、全血、血清検体よりチクングニアウイルス遺伝子を疑われる増幅産物が認められた。これらPCR増幅産物をダイレクトシーケンス法により配列解析したところ、チクングニアウイルス由来であることが確認され、当該患者はチクングニア熱であると考えられた。また、検体を国立感染症研究所に送付したところ、Real-time RT-PCR法(TaqMan法)によりチクングニアウイルス遺伝子陽性であることが確認された。

考察：チクングニアウイルスはデングウイルスと同じ媒介蚊(ヒトスジシマカ、ネッタシマカ)の刺咬により感染する。臨床症状が類似していること、アジア・アフリカ地域でのデング熱、チクングニア熱の流行地域は重複していることが多いことから、輸入症例の場合は両疾患の検査を並行して実施することが重要とされている。今回の症例も当初はデング熱を疑ったものであった。トンガ王国においてはデング熱の報告はあるものの、チクングニア熱の報告例については情報がない。当該患者の旅程は、トンガ王国出国後はオークランド経由で空港外に出ることなく日本に帰国していること、チクングニア熱の潜伏期は3～7日間とされていること、隣国のパプアニューギニア、ミクロネシアにおいてはチクングニア熱の報告例があることから(<http://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>)、ウイルス保有の媒介動物が既にトンガ国内に侵入し、流行が起きつつあることも考えられた。また、チクングニア熱は急性期の患者血液中にウイルスが多く含まれているとされており、急性期患者を刺咬した蚊にウイルスが伝達され、チクングニア熱の流行原因となった事例も知られている。本症例のように軽症例で通院が可能な場合も予想されることから、発症した後の患者に対し、蚊の忌避対策について指導することも重要と思われる。

三重県保健環境研究所

赤地重宏 楠原 一 矢野拓弥 小林隆司
西中隆道

伊勢保健所 豊永重詞 大西由夏 鈴木まき
伊勢赤十字病院 辻 幸太

国立感染症研究所 高崎智彦

<速報>

社会福祉施設におけるオウム病の集団発生 — 川崎市

オウム病は、*Chlamydomphila (Chlamydia) psittaci* (*C. psittaci*) を原因とする人獣共通感染症である。主に感染鳥の排泄物中に含まれる *C. psittaci* を吸入して感染するが、ペットのインコ等から口移しの給餌により感染する孤発例も多い¹⁾。集団発生例に関しては、国内において動物園と鳥類飼育施設で発生した事例がこれまでに報告されているが²⁻⁵⁾、鳥や動物の飼育と関連のない集団発生の報告はない。

2014年2月に川崎市内の社会福祉施設で、肺炎と診断された施設利用者が短期間に複数名発生した。現場の調査を実施し、同時に医療機関への検体提出を依頼して、川崎市健康安全研究所において病原体検索を行った結果、*C. psittaci* による集団感染と判明したので概要を報告する。

端緒と施設概要：2月28日の施設からの第一報によると、2月24日以降、5日間で肺炎患者が4例発生（うち3例が入院）し、職員も2名発熱していた。保健所、本庁および健康安全研究所での情報共有とともに、施設に連絡して利用者および職員全員の健康観察を開始し、2月28日から施設での業務はいったん中止となった。さらに、医療施設への情報提供を行い、検体採取（血清、咽頭ぬぐい液もしくは気管洗浄液）を依頼することとした。

通所者は83名（定員80名）で、年齢は18～70歳（年齢中央値45歳）、男女比は2:1、明らかな免疫不全等の基礎疾患のある者はいなかった。職員は24名であった。施設における業務で、薬品の使用はなく、使用水も上水のみであった。施設内の清掃や消毒は行き届いており、入浴施設などの設置もなかった。エアコンの設置前は、室内が高温多湿になりやすい環境であったため、換気扇が多く設置されていたが、土日の休みの際は換気扇を止めており、平日もすべて稼働させているわけではなかった。

2013（平成25）年夏に開始された近隣の工事に伴い、周辺に鳩が増え、換気扇の屋外フードの内側に巣を作って繁殖するようになった。特に2階の部屋に設置された換気扇の屋外フード内には鳩のヒナも目撃されている。施設内ではペット等の動物の飼育はしておらず、周囲に病気の動物等はいなかった。

検査結果と患者発生状況：初発患者のうち1例の検体（咽頭ぬぐい液・全血・血清）が、3月1日に川崎市健康安全研究所に搬入された。患者は高熱を主症状とするものの気道症状に乏しく、抗菌薬による市中肺炎の初期治療に反応しないことから疾患の鑑別に苦慮したため、川崎市健康安全研究所においては呼吸器疾患ウイルス一般および除外診断として細菌についての検

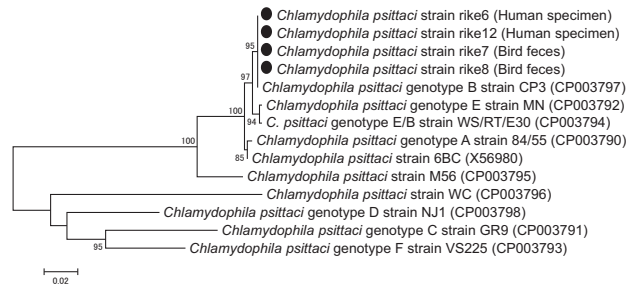


図1. オウム病クラミジアの *ompA* 遺伝子における系統樹解析 (739 bp)

査も実施した。

リアルタイムPCRによるインフルエンザA型（インフルエンザH5、H7亜型含む）、MERSコロナウイルス、アデノウイルス、RSウイルスの検査は陰性であり、コンベンショナルPCRによるヒトメタニューモウイルス、ライノウイルス、サイトメガロウイルスの検査も陰性であった。LAMP法にてマイコプラズマ陰性、肺炎球菌・インフルエンザ桿菌・髄膜炎菌はグラム染色および培養にて否定、抗原検査キットでも肺炎球菌・インフルエンザb型菌・髄膜炎菌はすべて陰性であった。レジオネラ菌は培養にて陰性が確認された。しかしながら、クラミジア属の *ompA* 遺伝子の保存領域におけるコンベンショナルPCRを行ったところ、咽頭ぬぐい液から目的の位置にバンドがみられたため、再度PCRならびにDNAシーケンスを実施し⁶⁾、最終的に集団発生の検知から3日で *C. psittaci* が原因と判明した。その後搬入された検体（咽頭ぬぐい液もしくは痰）と合わせて、計11例中4例から *C. psittaci* が検出され、*ompA* 遺伝子の可変領域における genotype の特定が可能であった3例はすべて genotype Bであった（図1）⁷⁾。

さらに、2階の部屋に設置された換気扇フード内の鳩の糞からも、*C. psittaci* (genotype B) が検出され、患者から検出された *C. psittaci* の遺伝子配列と完全に一致していることが明らかとなった。

調査のための症例定義：1月27日～4月4日までの期間に、施設に出入りした利用者や職員のうち、発熱もしくは呼吸器症状があり、PCR検査で *C. psittaci* が検出された者を確定例、発熱もしくは呼吸器症状があり検査は実施されていないか陰性で、画像で肺炎像を呈し、インフルエンザ、マイコプラズマ、レジオネラもしくは肺炎を合併する可能性のある呼吸器細菌感染症など他の主要な呼吸器疾患が否定された者を可能性例、38.5℃以上の発熱があり検査は実施されていないか陰性で、肺炎と診断はされず他の主要な呼吸器疾患が否定された者を疑い例と定義した。

患者発生状況：症例定義に合致したのは12例（男性9例、女性3例）で、年齢中央値は37歳（19～52歳）であった。確定例が4例、可能性例が2例、疑い例が6例で、12例中5例は職員（全例疑い例）であった。肺炎を合併したのは6例（うち検査確定例4例）であり、

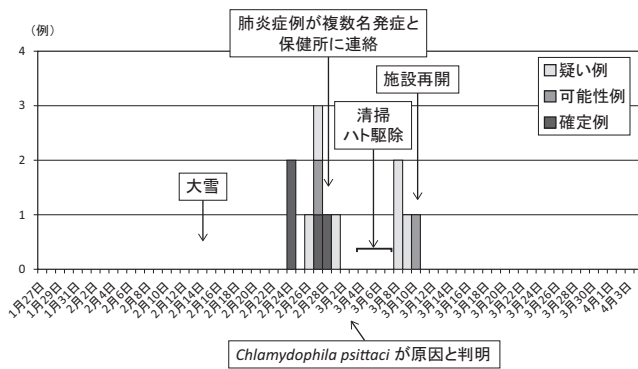


図2. 流行曲線と経過 (n=12)

いずれも2階の部屋の利用者であった。肺炎の2例中1例はARDS(急性呼吸窮迫症候群)を、別の1例は多臓器不全を併発していたが、*C. psittaci*による感染が判明したためミノサイクリンの投与を開始したところ、症状が劇的に改善した。

患者の発生は2月24日～3月1日に集中しており(図2)、施設利用者7例は2階の部屋を利用し、施設外での共通点はなかった。3月4～7日まで業者による清掃と換気扇フード内の鳩の駆除および防護網の設置が行われ、その後、疑い例と可能性例の発生はあったものの確定例はなく、作業から4週間が経過したため終息と判断した。

考察: 今回の事例では、同一施設内で発生した肺炎患者4例の呼吸器検体から*C. psittaci* (genotype B)が検出され、さらに換気扇の室外フード内の鳩の糞からも同一の菌が検出された。ドバトの*C. psittaci*保有率は20%と、他の動物に比し高いが、2013年8月から換気扇のフード内において、半年以上接触の可能性があったにもかかわらず、肺炎患者の発生はなかった。したがって、通常であれば糞からの同菌の検出をもって感染源と特定することは難しいと考えられる。しかしながら、利用者は動物との接触や他の共通点がなく、同一階の部屋で短期間に集中する患者発生であったため、1～2週間の潜伏期間を考慮すると2月15～17日頃に何らかの理由による一点曝露があったのではないかと考えられた。

2014年は、2月14～16日の間、2月中の神奈川県内の風速が最大となり、最低気温が0℃と低く、降雨量も最多であった。さらに2月14日は大雪で、翌15日、16日は施設が土日で休みのため換気扇を使用しておらず、積雪のためフード内に鳩が避難した可能性も十分考えられる。換気扇が複数設置されている場合、一部の換気扇のみを作動させると他の換気扇が吸気となることがわかっており、2月17日の施設再開の際に一部の換気扇の作動により、*C. psittaci*を含む多量の糞が室内に舞い込み、吸入したことで感染が成立し、一点曝露による肺炎の集団発生に繋がったのではないかと推察された。

国内で一般的に見かけるハト科の鳥であるドバトは、本来、乾燥地帯に生息し、岸壁の割れ目などの高い場所に営巣していたカワラバトが家禽化したもので、その習性からマンションやビル等の人工建造物が営巣場所になることが多く、しばしば糞害が問題になる。今回の事例のように天候や環境といった特殊な条件が揃うと、*C. psittaci*の保有率の高さから、再び同様の集団発生が起こらないとも限らない^{8,9)}。ドバトが集まる場所では、定期的な清掃を実施して感染の防止に努めるとともに、清掃業者にも注意喚起をする必要がある。

参考文献

- 1) IDWR 2001年, 第45週 (11月5～11日) 掲載
- 2) 多田有希ら, IASR 23: 250-251, 2002
- 3) 飯島義雄ら, 感染症誌 83: 500-505, 2009
- 4) Matsui T, *et al.*, Epidemiol Infect 136: 492-495, 2008
- 5) 田原研司ら, IASR 23: 247-248, 2002
- 6) Yoshida H, *et al.*, Microbiol Immunol 42: 411-414, 1998
- 7) Chahota R, *et al.*, Microbiol Immunol 50: 663-678, 2006
- 8) CDC, MMWR 49: 1-18, 2000
- 9) IASR 23: 245-246, 2002

川崎市健康安全研究所

三崎貴子 大嶋孝弘 丸山 絢 中島関子
石川真理子 松島勇紀 駒根綾子 清水英明
淀谷雄亮 松尾千秋 岩瀬耕一 岡部信彦

川崎市内保健所

勝又絵美 永添繭子 大友一史 大塚吾郎
石津博子

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

日本医科大学武蔵小杉病院感染制御部

山口朋禎 望月 徹

関東労災病院 平居義裕

川崎市立井田病院 西尾和三 中島由紀子

<速報>

最近の広域株によるA型肝炎患者の増加と通知法のリアルタイムPCRによる偽陰性に対する注意について

はじめに: A型肝炎はA型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) の感染による急性肝炎で、感染者の便中に排泄されたウイルスが主な感染源となり、感染者との接触や水、食品等を介して経口的に感染する。日本を含む先進諸国では衛生環境の改善、特に上下水道の整備に伴いA型肝炎の大規模な集団発生はみられなくなってきた。しかしながら、A型肝炎の発生数の減少により抗HAV抗体陽性者が減少したため、

HAV への感受性者が人口の大多数となっており、海外では汚染された輸入食材によるアウトブレイクが報告されている。日本でも、何らかのきっかけで A 型肝炎の流行が発生する可能性がある。

患者は感染後約 1 カ月間の潜伏期間を経て、38°C 以上の発熱、著しい倦怠感、頭痛、食欲不振、筋肉痛、腹痛などの感冒様症状、その後、黄疸、肝腫脹、黒色尿、白色便などの特徴的な肝炎症状を呈する。HAV は発症 2 週間前～発症後数カ月まで長期間便中に排出され、特に発症前から伝播する可能性がある。一般に予後良好で慢性化することはないが、回復までに数カ月かかることもある。5 歳以下の小児は約 90% が不顕性感染であるが、年齢とともに顕性感染の割合が増え、成人になると 90% が発症し、うち 60% は黄疸を示す。発症した場合、加齢とともに重症化（劇症肝炎・死亡）する傾向にある。

A 型肝炎は 2003 年 11 月 5 日の感染症法改正に伴い、単独の疾患として感染症発生動向調査の 4 類感染症に分類され、現在は無症状病原体保有者を含む全診断症例の届出が義務づけられている (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou1/01-04-03.html>)。

患者の動向：2011～2013 年の年間患者報告数は 176, 158, 127 例であったが、2014 年は報告数が第 5 週から急増し、第 18 週現在、すでに 305 例に上っている（暫定値）。第 15 週までの 274 例中、83% にあたる 227 例が飲食物などを介する経口感染と推定されている。これまでに、カキやアサリなどの二枚貝を含む魚介類が原因として推定されている場合があるが、共通する感染源は見出されていない。男性 160 例（58%）、女性 114 例（42%）であり、例年と同様 40～60 代の男性の報告が比較的多かった。また、予備的な情報として、2014 年はこれまでに 10 を超える家族内感染を疑わせる事例が散見されており、分析を進めている。初発例発病後、平均 30 日程度の間隔をあけて家族が発病、または検査で感染が確認された二次感染例が含まれる。うち数名は不顕性感染であり、現時点ではすべて 5 歳以下の小児であった。

本邦では 50 歳以下の A 型肝炎抗体保有者はほぼ 0% であることから、患者発生時の二次感染防止に対する医療機関や公衆衛生機関からの衛生指導は重要である。また、一般的に A 型肝炎ワクチンは感染後 2 週間以内の接種であれば発症防止または軽減の効果が期待される。

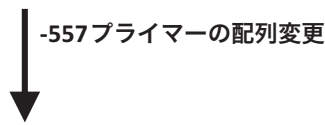
遺伝子解析：A 型肝炎の流行状況を調査するため、厚生労働省は、2010 年 4 月 26 日付通知（IASR 31: 140, 2010）により、各自治体宛に A 型肝炎の発生届を受理した場合の分子疫学的解析を目的とする患者の糞便検体の確保と積極的疫学調査の実施を依頼している。国立感染症研究所は、全国の地方衛生研究所と共同で、2014 年に発生した急性 A 型肝炎 114 例の患者検体からの HAV の構造/非構造 junction 領域の配列を決定し、分子疫学的解析を行った。その結果、genotype IA が 83%、IB が 3%、IIIA が 15% であり、大部分を占めた IA のうちの 84% は遺伝子解析を行った領域の配列がほぼ完全に同一であった。この株は宮城県から鹿児島県まで広範囲にわたり検出されているため、2014 年 IA（広域型）と呼ぶ。2014 年の A 型肝炎の流行は、その大部分がこの IA（広域型）によるものであることが明らかとなった。この IA（広域型）による A 型肝炎の報告は、第 9 週をピークとする一峰性であり、潜伏期間を考えると、1 月下旬～2 月上旬ごろに同一の感染源が全国に拡散して感染したものと推定される。

PCR による遺伝子検出：今年の流行の大きな原因と考えられる 2014 年 IA（広域型）は、通知法〔A 型肝炎検査マニュアル（平成 18 年 8 月）、<http://www0.nih.go.jp/niid/reference/HA-manual.pdf>〕のリアルタイム PCR では検出ができないことが判明した。確認のためにリアルタイム PCR を用いると、本来陽性であるべき検体が陰性と判定される恐れがある。配列解析の結果、一方のプライマー（HAV-557）がアニールする部分に変異があるためであることが明らかとなった。そのため、リアルタイム PCR で 2014 年 IA（広域型）を検出するためには、（HAV-557）の配列を変更することが必要となる（図 1）。

広域株をはじめとする A 型肝炎の今後の動向に注意

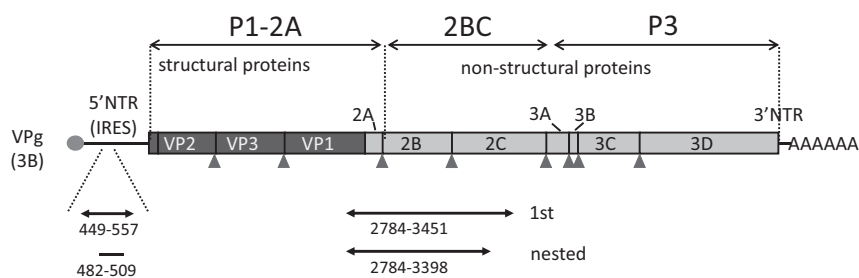
+449	1: ATGGTAACAGCGCGGATAT	
2014HAV	1: AGGGTAACAGCGCGGATATTGGTGAGTTGTTAAGACAAAAACCATTCAACGCCGGAGGACTGGCTCTCATCCAGTGGATGCATTGACG	GAATTGATTGTCAGGGCTGT
+482-P-FAM	1: AGACAAAAACCATTCAACRCCGRAGGAC	
-557.seq	1: ACTGRATTGAYTGTGAGGGCTGT	

それぞれのプライマーに 1 塩基ずつのミスマッチが存在した。



[ATSQ:Output Alignment Contig1]		
+449	1: ATGGTAACAGCGCGGATAT	
2014HAV	1: AGGGTAACAGCGCGGATATTGGTGAGTTGTTAAGACAAAAACCATTCAACGCCGGAGGACTGGCTCTCATCCAGTGGATGCATTGACG	GAATTGATTGTCAGGGCTGT
+482-P-FAM	1: AGACAAAAACCATTCAACRCCGRAGGAC	
-557New.seq	1: ACTGRATTGAYTGTGAGGGCTGT	

図 1. 広域株のリアルタイム PCR 増幅領域の配列決定とプライマー配列との比較



RT-PCR (新システム)

Primer	HAV-JCT-2F	5'- GRA GAA CAG GRA AYA TTC ARA TTA G -3'
	HAV-JCT-1R-A	5'- YTT RTC ATC YTT CAT TTC TGT CCA -3'
	HAV-JCT-2R	5'- CAG THA RMA CHC CAG CAT CCA T -3'

リアルタイムPCR (-557改変)

Primer	HAV+449	5'- AGG GTA ACA GCG GCG GAT AT -3'
	HAV-557	5'- ACA GCC CTG ACA RTC AAT YCM CT -3'
Probe	HA+482-P-FAM	5'- FAM - AGA CAA AAA CCA TTC AAC RCC GRA GGA C - TAMRA -3'

図2. 変更後のHAV検出プライマー配列および増幅される領域

が必要であり、HAVのウイルスゲノムをPCRにより確実に検出するためには、以下のどちらかの方法を用いる必要があることを強調したい(図2)。

- リアルタイムでなく、コンベンショナルなRT-PCRで検出を行う。
- リアルタイムのプライマーの一方(HAV-557)を、ACAGCCCTGACARTCAATYCACTからACAGCCCTGACARTCAATYCMCTに変更する。

国立感染症研究所ウイルス第二部
石井孝司 清原知子 脇田隆字
国立感染症研究所感染症疫学センター
砂川富正 八幡裕一郎

<速報>

腸内細菌科カルバペネマーゼ産生菌の検出に適したスクリーニング薬剤の検討

腸内細菌科カルバペネム耐性菌(Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; CRE)のうち、耐性がカルバペネマーゼの産生によるもの〔腸内細菌科カルバペネマーゼ産生菌(Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; CPE)〕は、特に注意が必要である。CPEは必ずしもカルバペネムに耐性を示さないものの、院内感染対策上はできるだけ確実に検出することが望ましい。CPEを検出する方法として、PCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子検出や阻害剤ディスクを利用した方法などが提唱されているが、医療機関において、これらの追加検査を腸内細菌科の菌株すべてに実施するのは現実的ではない。そこで、通常医療機関で実施される薬剤感受性試験によりCPEを検出するためには、どの抗菌薬の感受性結果を指標にするのが適切かについて検討した。

検討には、2010年「我が国における新たな多剤耐性腸内細菌に関する実態調査」で収集されたカルバペネム、フルオロキノロンおよびアミカシンに耐性の腸内細菌科の菌株を用いた¹⁾。この調査ではカルバペネムに感性のCPEも念頭において、セフトジジムに高度耐性の菌株も収集対象に含めた。収集された153株のうち、カルバペネマーゼ遺伝子陽性の78株(IMP型72株、NDM型2株、KPC型2株、OXA-48型1株、SMB型1株)をCPEとした。各β-ラクタム系抗菌薬を指標薬剤とした場合のCPE検出の感度と特異度を次ページ表に示す。各抗菌薬の「耐性(R)」、「中等度耐性(I)」、「感性(S)」の判定基準はCLSI2012によった²⁾。

カルバペネム系抗菌薬であるメロペネムを指標薬剤にして、「IまたはR」を陽性とした場合、CPE検出の感度は92.4%、特異度は89.3%であった。一方、同じカルバペネム系のイミペネムを指標薬剤とした場合は感度が52.6%で、検討を行ったすべてのβ-ラクタム薬の中で最も低かった。今回、同じカルバペネム系薬剤でもイミペネムの感度がメロペネムに比べて低かった要因の一つとして、メロペネムには耐性を示すが、イミペネムに感性となるIMP-6メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌が含まれていたことが挙げられる。腸内細菌科IMP-6メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌はわが国では比較的高頻度に分離される³⁾。今回検討を行った菌株では、72株のIMP型のうちシーケンズによる型別を実施した53株中25株はIMP-6だった。

セファロsporin系のセフトジジンを指標薬剤として、「R」を基準にした場合、感度は94.9%と高かったが、特異度が17.3%と非常に低くなった。セフピロムの場合は感度、特異度ともに低かった。セファロsporin系のセフトジジム、セフピロムについては、特異度が低く、指標薬剤としては適さないと考えられた。これは、広域スペクトラムセファロsporin系薬剤に

表. 抗菌薬感受性試験を用いた腸内細菌科カルバペネマーゼ遺伝子陽性菌検出の感度と特異度

薬剤	基準 MIC 値(μg/ml)【SIR 判定*】	カルバペネマーゼ遺伝子			感度	特異度
		PCR 陽性	PCR 陰性	計		
イミペネム (カルバペネム系)	2 以上 【I または R】	41	11	52	感度 特異度	52.6% 85.3%
	1 以下 【S】	37	64	101		
	計	78	75	153		
メロペネム (カルバペネム系)	2 以上 【I または R】	72	8	80	感度 特異度	92.4% 89.3%
	1 以下 【S】	6	67	73		
	計	78	75	153		
セフトラジム (セファロスポリン系)	16 以上 【R】	74	62	136	感度 特異度	94.9% 17.3%
	8 以下 【S または I】	4	13	17		
	計	78	75	153		
セフピロム (セファロスポリン系)	32 以上 【R】	57	40	97	感度 特異度	73.1% 46.8%
	16 以下 【S または I】	21	35	56		
	計	78	75	153		
セフミノクス (セファマイシン系)	64 以上 【R】	74	22	96	感度 特異度	94.9% 70.7%
	32 以下 【S または I】	4	53	57		
	計	78	75	153		
	32 以上 【I または R】	77	25	102		
	16 以下 【S】	1	50	51		
計	78	75	153			

S: 感性 (Susceptible)、I: 中等度耐性 (Intermediate)、R: 耐性 (Resistant)

* S・I・R は CLSI2012 (文献 2) に基づく

耐性となる基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌が陽性例として入ってしまうためと考えられる。ESBL 産生菌であってもセファマイシン系のセフミノクスは耐性とならないため、今回の解析でも感度が最も高く、特異度もセファロスポリン系薬剤よりは高かった。しかしながら、*Enterobacter* 属、*Serratia marcescens* 等、染色体性の AmpC を産生する菌種はセファマイシン系薬剤に耐性を示して陽性例に入ってしまうため、メロペネムよりも特異度が低くなったと考えられる。

今回の検討では、CPE 検出の指標薬剤としてメロペネムが感度および特異度の点から最適であることが示された。より高感度に CPE を捕捉するためには、セフミノクスが適しているが、特異度が下がることに注意が必要であることが示された。

なお、今回検討に用いた株は2010年に多剤耐性という条件で収集された株であり、また、すべてのカルバペネマーゼ遺伝子を網羅的に検出はしていない。今後、国内では様々な耐性機序のカルバペネム耐性菌が出現してくると予想される。CPE 検出の指標薬剤は、国内にどのような耐性機序をもつ菌がどの程度存在するのかについて情報収集を継続し、その時の状況に即したものをを用いる必要がある。

参考文献

- 厚生労働省科学研究費補助金「新型薬剤耐性菌等に関する研究」平成22年度研究報告書 pp22-27
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-kansenshou19/cyousa_kekka_110121.html
- CLSI, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement, CLSI document M100-S22, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012

- Yano H, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 56 (8): 4554-4555, 2012

国立感染症研究所細菌第二部

鈴木里和 松井真理 鈴木仁人 柴山恵吾

<通知>

平成26年度インフルエンザ HA ワクチン製造株の決定について

健発0514第3号

平成26年5月14日

国立感染症研究所長 殿

厚生労働省健康局長

生物学的製剤基準 (平成16年3月30日厚生労働省告示第155号) の規定に係る平成26年度のインフルエンザ HA ワクチン製造株を下記のとおり決定したので通知する。

記

A型株

A/カリフォルニア/7/2009(X-179A) (H1N1)pdm09

A/ニューヨーク/39/2012(X-233A) (H3N2)

B型株

B/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B)

<国内情報>

複数のパラインフルエンザウイルス (HPiV3型および4b型) が原因と推定された呼吸器感染症の集団発生事例について — 千葉市

ヒトパラインフルエンザウイルス (HPiV) は、乳幼児を中心とした呼吸器感染症の原因ウイルスとして重

要であるが、検出報告数が最も多いのはHPIV3型で、毎年初夏～秋にかけて検出報告が増加する傾向にある¹⁾。また、国内におけるHPIV4型感染例の報告は他のウイルスと比較して少ないものと思われる。今回我々は2013年10月下旬～11月下旬にかけて、複数のHPIV (HPIV3型および4b型) が原因と考えられる集団発生事例を経験したので、その概要を報告する。

2013年11月7日、市内A病院の医師から、院内で発熱等の集団発生があるとの連絡を保健所が受け、現地調査を行った。その結果、10月27日～11月6日までにB病棟(入院患者60名、職員47名)の入院患者14名、職員3名の計17名が、発熱、鼻汁・鼻閉、咽頭痛などの呼吸器症状を示していた。また、発症者はB病棟の入院患者と職員に限られ、入院患者の発症者14名のうち7名は発熱のみで呼吸器症状がなく、職員の発症者は咽頭痛のみの軽度症状を呈する者が多かった。なお、A病院にて入院患者の発症者に対してインフルエンザウイルス、アデノウイルスおよびA群β溶連菌について検査を実施したがすべて陰性であった。さらに、11月25日まで上記症状を示す患者が発生し、最終的にB病棟の入院患者30名および職員22名の計52名が発熱あるいは何らかの呼吸器症状を呈した(図1)。入院患者の発症者の年齢は4～50歳(平均25.6歳)で、臨床症状は発熱(93.3%)、鼻汁・鼻閉(36.7%)、咳嗽(33.3%)、喀痰(30%)および喘鳴(10%)であった。また、発熱日数は1～18日(平均4.0日)で最高体温は37.5～40.7℃(平均38.8℃)であった。職員の発症者の臨床症状は咽頭痛(72.7%)、鼻汁・鼻閉(31.8%)、発咳(18.2%)および発熱(9.1%)で、発熱日数は1日、最高体温は37.6℃

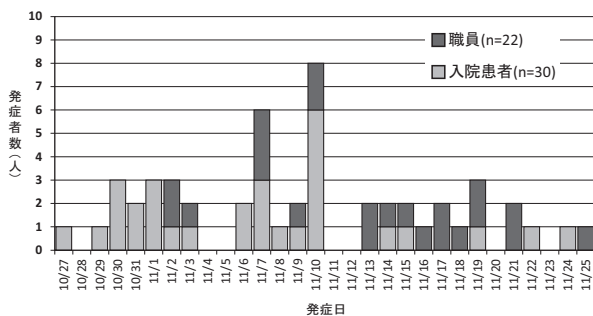


図1. 発症者数の推移

表1. 検査症例と検出ウイルス

発症日	種別	年齢(歳)	基礎疾患名	病室	症状	検出ウイルス
10/29	入院患者	8	運動機能障害	C	発熱(40.3℃)、気管支炎	HPIV3型
10/31	入院患者	24	運動機能障害	C	発熱(39.4℃)、気管支炎	HPIV3型
11/2	入院患者	25	運動機能障害	D	発熱(39.9℃)、気管支炎	HPIV3型
11/3	入院患者	20	運動機能障害	E	発熱(39.6℃)、気管支炎、酸素吸入	HPIV4b型
11/6	入院患者	24	運動機能障害	F	発熱(38.5℃)、気管支炎	HPIV3型
11/6	入院患者	12	運動機能障害	G	発熱(40.2℃)、喀痰、発咳、酸素吸入	HPIV3型
11/7	職員	43	-		咽頭痛	不検出
11/7	職員	55	-		咽頭痛、発咳	HPIV3型
11/8	入院患者	50	運動機能障害	D	発熱(39.1℃)、喀痰、人工呼吸器	HPIV3型
11/10	入院患者	22	運動機能障害	H	発熱(40.7℃)、発咳、酸素吸入	HPIV4b型
11/13	職員	34	-		咽頭痛、鼻汁	HRV-A

であった。

当研究所で、11症例(入院患者8名、職員3名)から採取された鼻咽頭ぬぐい液について呼吸器ウイルスの遺伝子検出および分離を実施した。HPIV(1～3型)、ヒトRSウイルス²⁾、ヒトボカウイルスについてはReal-time(RT-)PCR法、ヒトライノウイルス(HRV)³⁾、ヒトエンテロウイルス³⁾、ヒトメタニューモウイルス⁴⁾、ヒトコロナウイルス⁵⁾についてはRT-PCR法を用いてウイルス遺伝子の検出を行った。さらにTongらによるパラミクソウイルス亜科のL蛋白を標的としたRT-PCR法⁶⁾を実施した。その結果、Real-time RT-PCR法により7症例からHPIV3型、RT-PCR法により1症例からHRV、9症例からパラミクソウイルス亜科の遺伝子が検出された。

なお、RD-A, VeroE6, HEp-2, CaCo-2およびMDCK細胞を用いてウイルス分離を行ったが、ウイルスは分離されなかった。

RT-PCR法により得られた増幅産物について、ダイレクトシークエンスを実施し、塩基配列解析を行ったところ、パラミクソウイルス亜科ウイルス陽性9症例のうち、7症例がHPIV3型、2症例がHPIV4b型であった。また、職員1症例から検出されたHRVはHRV-Aであった(表1)。検出されたHPIV3型(429bp)とHPIV4b型(463bp)のそれぞれの塩基配列はすべて一致し、BLAST検索の結果、HPIV3型はHPIV3/MEX/2841/2006(KF687326)株と99%、HPIV4b型はHPIV4b/strain04-13(JQ241176)株と98%の相同性を示した。

発症者がB病棟の入院患者と当該病棟職員に限られており、病室の異なる入院患者の発症者8名中6名からHPIV3型、2名からHPIV4b型が検出されたこと、職員の発症者3名中1名からHPIV3型が検出されたことから、本事例はHPIV3型および4b型を主な原因とする呼吸器感染症の集団発生事例であることが判明した。

次に、本事例においては、B病棟の患者は運動機能障害などの基礎疾患を有しており、自立歩行が困難であったことから、職員などを介してHPIVの感染が拡大した集団発生事例であることが示唆された。HPIV3型は通常初夏に流行し¹⁾、集団発生事例も夏季に報告

されているものが多いが^{7,8)}、本事例においては秋季に発生したことが特徴である。

また、感染者のうち職員（健康成人）は臨床症状が比較的軽度であったが、基礎疾患を有する患者の中にはHPIVの感染により人工呼吸器管理が必要になるなど、職員と入院患者の間で臨床所見や重症度に大きな差がみられた。HPIV感染症は、乳児の場合は肺炎や気管支炎などの重篤な症状を示す場合もあるが、一般に幼児期までに初感染を経験した後は、症状も軽度であることが多い⁷⁻⁹⁾。しかし、本事例のような基礎疾患を有する成人や高齢者の場合、呼吸障害を引き起こし、重症化することもあるので医療機関や老人施設などでの発生には注意が必要であると思われる。

参考文献

- 1) IDWR, 通巻第15巻, 第33号: 14-15, 2013
- 2) 横井ら, 感染症誌 86: 569-576, 2012
- 3) 石古ら, 臨床とウイルス 27: 283-293, 1999
- 4) Peret TC, *et al.*, J Infect Dis 185: 1660-1663, 2002
- 5) Vijgen L, *et al.*, Methods Mol Biol 454: 3-12, 2008
- 6) Tong S, *et al.*, J Clin Microbiol 46: 2652-2658, 2008
- 7) 山腰ら, 感染症誌 73: 298-304, 1999
- 8) 尾西ら, IASR 20: 223-224, 1999
- 9) 矢野ら, IASR 33: 244-245, 2012

千葉県環境保健研究所

田中俊光 水村綾乃 土井妙子 元吉まさ子
都竹豊茂 本橋 忠

千葉市保健所

西郡恵理子 飯島善信 牧 みさ子 前嶋祥子
大山照雄 澤口邦裕 山口淳一

千葉市動物保護指導センター

横井 一 加曾利東子

<国内情報>

宮崎県で発生した *Clostridium butyricum* によるボツリヌス症について

2014年2月、宮崎県で約30年ぶりとなるボツリヌス症例が発生した。分離された菌は報告の少ないE型毒素産生性 *Clostridium butyricum* であったことから、その概要を報告する。

経緯

患者は19歳男性で既往歴、家族歴等、特記すべき事項はなく海外渡航歴もなかった。2014年2月に腹痛、その後水様性下痢が始まった（第1病日）。発症3日後に近医を受診して整腸剤、抗菌薬が処方されたが症状の改善はなかった。その後、腹痛は軽減したが全身倦怠感が出現し、第6病日の朝より嘔気・嘔吐、しゃべりにくさ、呼吸困難、二重に見えるなど神経症状があったことから、ボツリヌス症が疑われ当科入院となっ

た。なお、周囲で同様の症状を訴える人はいなかった。入院後翌日、患者の四肢筋力は明らかに改善し、複視、球麻痺、呼吸困難も遷延しなかった。第8病日、下痢から一変して頑固な便秘（麻痺性イレウス）となった。また、神経伝導検査における反復刺激で漸減あり、臨床像や検査結果がボツリヌス症と矛盾しないため治療としてABEF型混合乾燥ボツリヌスウマ抗毒素1パイアルの点滴静注を行った。検査材料として血液を提出した。また、翌日、インカルボン坐剤使用により排便があり、便の検査を依頼した。18病日には患者の症状は改善し、退院となった。なお、ボツリヌス毒素産生菌が長期にわたり排菌される可能性があることから、退院後定期的に検便を行い、菌陰性を確認することとした。

細菌学的検査

9病日に採取された便は淡黄色で粘稠性のあるゼリー状便であった。なお、過去に宮崎県で発生したボツリヌス症事例でグリセリン浣腸液がマウスに対して毒性を示すことが記録されており、マウス試験に際し採取便にグリセリンが含まれていないことを確認した。

検査はボツリヌス菌に加え、通常の食中毒起因菌およびウイルス学的検査としてノロウイルス、ロタウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス等の検査も実施した。

ボツリヌス毒素および菌の検査は国立感染症研究所のマニュアルに準じて行った。直接法では血清および便から毒素は検出されなかった。直接平板培養でもボツリヌス様のコロニーは認められなかったが、増菌培養した培地からE型毒素およびE型毒素遺伝子が検出され、かつ、増菌後に塗抹した卵黄加GAM, CW寒天培地上でリパーゼ反応を示すコロニーが認められなかったことから、*C. butyricum*を疑った。

増菌培養の夾雑菌を抑えるのにエタノール処理が有効であった。エタノール処理後、得られたコロニーは *C. botulinum* とは形状の異なるラフ型白色コロニー、芽胞を有する桿菌で（次ページ図1, 2）、釣菌したコロニーにおいてE型毒素産生性およびE型毒素遺伝子が認められた。また、生化学性状等から *C. butyricum* と同定された。なお、増菌培養後に分離された他のクロストリジウム属菌についてもマウス試験を実施したが毒素は確認されず、他の食中毒起因菌、検査を実施したウイルスもすべて陰性であった。

原因食品検索のため、本人のみ食べていたハチミツ、ジャムの検査を国立医薬品食品衛生研究所で、自宅の冷蔵庫に残っていた食品・食材11品目の検査を宮崎県衛生環境研究所で行ったが、感染源は特定できなかった。また、退院時（18病日）の便からE型毒素産生性 *C. butyricum* が分離されたが、37病日の便からは分離・検出されず、菌陰性化が確認された。

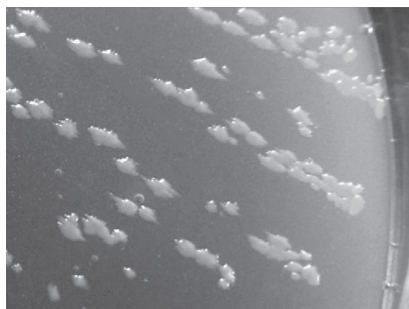


図1. 卵黄加CW寒天培地上のコロニー

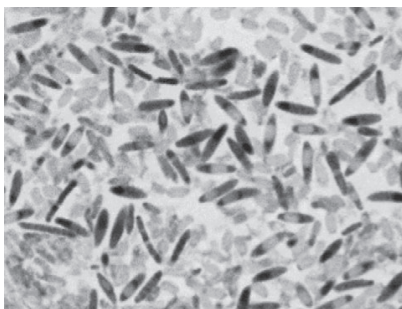


図2. 芽胞染色 (Schaeffer-Fulton変法)

まとめ

約30年ぶりに宮崎県で発生したボツリヌス症は *C. butyricum* によるものであった。E型毒素による食餌性ボツリヌス症では、いづしを含む魚肉発酵食品を原因とする場合が多いが、*C. butyricum* によるボツリヌス症では植物性食品を原因とする報告もあることから¹⁾、食中毒を疑う場合にはこれらの疫学情報も収集する必要があると考えられた。

今回の事例では患者は後遺症もなく軽快退院となったが、海外では死亡例も報告されており²⁾、E型毒素が検出された場合は注意すべき菌種と考えられた。また、ボツリヌス菌が二種病原体となり、検査できる機関も限られていることから、事例が発生した場合には関係機関と連携しながら迅速に対応していくことが重要だと思われた。

参考文献

- 1) Ghoddusi HB, *et al.*, ISRN Microbiol 2013; 2013: 731430
- 2) Chaudhry R, *et al.*, Emerg Infect Dis 4(3): 506-507, 1998

県立宮崎病院神経内科
 田代研之 湊 誠一郎
 宮崎県衛生環境研究所
 吉野修司 永野喬子 黒木真理子
 宮崎市保健所
 伊東芳郎 中森 愛 中武 浩 小牧 誠

分娩が52.3% (2007年) から76.2% (2009年) に改善した。ワクチン接種率も2009年には多くの地域で約80%に達し、2008年までに15の地域で新生児破傷風が排除された。

2013年の排除を目標にニューデリー、ミゾラム、オリッサ、ウッタラーカンドの4地域で2012年から調査が行われた。この調査ではロット品質保証標本抽出法により、新生児破傷風の排除定義に合致しているかを評価した。調査で発見できた死亡数が、予測される死亡数よりも50%未満の場合は、調査の質が低いと判断した。結果、ニューデリー、ミゾラム、オリッサ、ウッタラーカンドにおける新生児破傷風の全原因による死亡数はそれぞれ18例、20例、18例、35例であったが、新生児破傷風による直接死亡数はいずれも0例であった。この結果、ニューデリー、ミゾラム、ウッタラーカンドでは新生児破傷風の排除が考えられ、オリッサは調査で発見できた死亡数が、予想される死亡数の38.8%のため、調査の質が不良で追加調査が必要と考えられた。破傷風菌の芽胞は環境中から排除できないため、継続した対策が必要であり、インド政府は、ワクチン接種機会の増加、より安全な分娩の推進、信頼できるサーベイランスシステムの構築、新生児死亡の登録システムの構築、妊婦や母親への教育などを行い、2015年までに全地域において完全な排除を目標としている。
 (WHO, WER 89 (18): 177-188, 2014)
 (担当: 感染研・石金, 山岸)

< 外国情報 >

母子破傷風の排除: インドの4つの地域における検証調査, 2013年4月

新生児破傷風の致死率は最大80%で、原因は母親のワクチン未接種、不衛生な分娩(自宅での分娩含む)など母体破傷風と同一であり、1989年における全世界の死亡数は787,000/年であった。世界保健総会は1995年までに全世界における排除(定義: <1例/1,000出生時)を目標とした。インドでは1980年に国内12地域における死亡数が906,577~115,935人/年であり、ワクチン不足、自宅での出産が原因であった。その結果、妊婦へのワクチン接種、衛生的な分娩、清潔な分娩道具の分配、妊婦への衛生教育といった対策がとられ、安全な

< IASRコンテンツリニューアルのお知らせ >

日頃より、病原微生物検出情報月報 (IASR) をご利用いただきありがとうございます。2014年3月号 (Vol. 35, No. 3 通号409号) までIASR巻末に掲載しておりました集計表<病原細菌検出状況><ウイルス検出状況>は、IASRホームページ <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html> に掲載しております<速報集計表・細菌><速報集計表・ウイルス>をご参照くださいますようお願いいたします。毎日更新された最新の集計表をお届けしております。

また、隔月(奇数月)に掲載しておりました「チフス菌・パラチフスA菌フェージ型別成績」および四半期ごと(3月, 6月, 9月, 12月)に掲載の「日本のHIV感染者・AIDS患者の状況」もホームページへの掲載に変更させていただきました。

特集, 特集関連情報, 速報, 国内情報, 外国情報については内容をさらに向上させ、皆さまへのタイムリーな感染症情報提供の一層の改善を図ってまいりますので、今後ともよろしく願い申し上げます。

2014年6月 IASR編集委員会

Clinical virology of RSV.....	139	An imported case of chikungunya fever from the Kingdom of Tonga, March 2014–Mie Prefecture.....	152
Recent developments for RSV research in children.....	141	An outbreak of psittacosis in a social welfare facility, February 2014 –Kawasaki City.....	153
Variability in clinical outcomes of RSV infection.....	142	Recent increase of hepatitis A infection in Japan, 2014: caution against false negative results based on the recommended real-time PCR protocol.....	154
Development of a web-based surveillance system for RSV infection.....	143	Selection of antibiotics for screening carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.....	156
An outbreak of infectious respiratory illness caused by RSV at an institution for children with developmental disabilities, August 2011–Okinawa Prefecture.....	145	Notice from MHLW: Decision on influenza virus strains to be used for influenza HA vaccine in Japan, 2014/15 season.....	157
RSV outbreak at a nursing home for the elderly, January 2014– Ibaraki Prefecture.....	146	An outbreak of respiratory infections associated with several parainfluenza viruses (type 3 & 4b), October–November 2013 –Chiba City.....	157
RSV infection: an important illness among the elderly and adult.....	147	A case of botulism due to <i>Clostridium butyricum</i> , February 2014 –Miyazaki Prefecture.....	159
Molecular epidemiology of RSV in Japan.....	148		
RSV epidemiology in the Philippines and its implications.....	150		
Report of two falciparum malaria cases, including an adult case of cerebral malaria complication, among a group of travelers to Kenya, March 2014.....	151		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Respiratory syncytial virus infection, as of May 2014

Respiratory syncytial virus (RSV) is an RNA virus belonging to *Pneumovirus* in *Paramyxoviridae* family (see p. 148 of this issue). It is propagated as droplet or contact infections. Estimatedly, more than 50% of infants acquire primary infection during the first year of life and nearly 100% before their second birthday. No first infection confers lifelong immunity (see p. 141 of this issue).

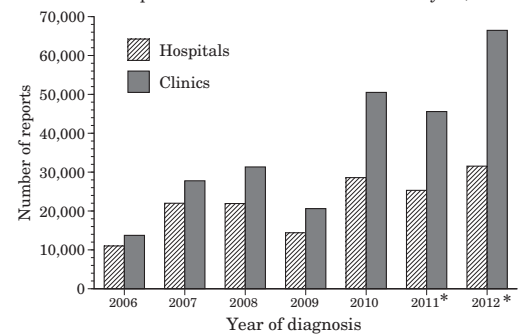
RSV infection occupies 50% of pneumonia and 50-90% of bronchiolitis among infants (see p. 139 & 142 of this issue). The clinical manifestation is indistinguishable from other respiratory virus infections. Therefore, laboratory diagnosis is indispensable for differential diagnosis. Clinical treatment of the patients is basically supportive.

Newborn, infant and immunocompromised cases tend to become serious (see pp. 139 & 150 of this issue) with development of apnea, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH), acute encephalopathy and other complications. Adult cases are generally mild (with flu-like symptoms) though they may transmit RSV to others. Aged cases may develop pneumonia as severe as that associated with influenza, and their case fatality rate is high (see p. 147 of this issue). Preventive measures against nosocomial RSV infection including early diagnosis should be implemented in facilities for elderlies or persons with disabilities, as RSV outbreaks have been reported from such facilities (see pp. 145 & 146 of this issue).

Currently, no preventive vaccines against RSV infection are available, though a humanized monoclonal antibody to RSV F glycoprotein, palivizumab, (developed in the USA and commercially available in Japan since 2002) is administered to high risk groups, such as, premature babies, patients with chronic pulmonary or congenital heart disease(s) for preventing RSV infection.

RSV infection is a category V infectious disease under the Infectious Diseases Control Law since its amendment in 2003. In compliance with the Law and under the framework of the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID), pediatric sentinels report the notified RSV cases every week to the local public health centers. Notification requires laboratory diagnosis in-

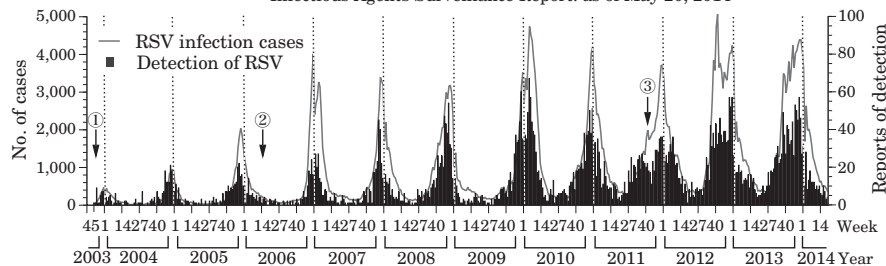
Figure 1. Number of reports of RSV infection cases by hospitals or by clinics, 2006-2012
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: Number of reports at the end of each surveillance year)



Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	2012*
Hospitals	469	536	551	509	568	593	628
Clinics	790	1,009	1,102	1,046	1,400	1,635	1,864
Total	1,259	1,545	1,653	1,555	1,968	2,228	2,492

*118 cases in 2011 and one case in 2012 whose classification unknown are excluded.

Figure 2. Weekly number of RSV infection cases* and RSV detections**, week 45 of 2003- week 19 of 2014 * National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of May 14, 2014 ** Infectious Agents Surveillance Report: as of May 20, 2014



※ Patients whose RSV antigen tests are covered by the medical insurance

① Hospitalized patients less than 3 years of age: since 2003

② All the hospitalized patients: since April 2006

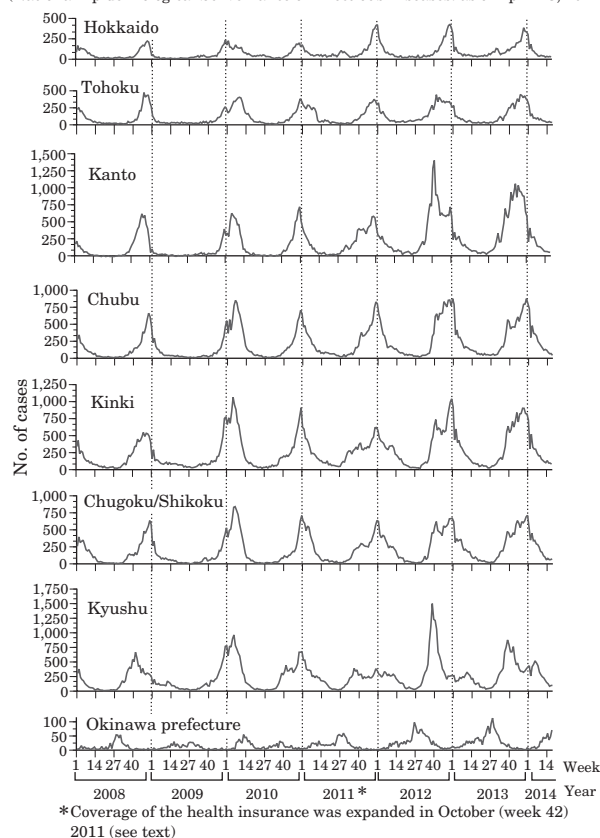
③ All the hospitalized patients and the outpatients who are infants and/or patients to whom palivizumab is indicated: since 17 October 2011

(Continued on page 138')

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Weekly cases of RSV infection by region, week 1 of 2008-week 16 of 2014, Japan

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of April 23, 2014)



clinics doubled from 2008 to 2012 (Fig. 1).

RSV infections under NESID: During 2012-2013, the RSV infection epidemic started in July; the patients increased rapidly in September; the epidemic reached the peak towards the end of the year; and it continued till spring (Fig. 2). Osaka Prefecture continuously reported the highest number of patients (IASR 29: 271-273, 2008), followed by Hokkaido, Tokyo, Aichi and Fukuoka prefectures; they are all prefectures with high annual number of births. The epidemic season started earlier in Kyushu region. Okinawa Prefecture, differently from other regions, had the epidemic peak in summer (Fig. 3). From 2012 to 2013, there were 105,174 male patients (54%) and 89,370 female patients (46%). Infants under 2 years of age occupied 90% of the patients; the frequency proportion among <2 year patients was in the order of 0 year, 1 year and 2 years (Fig. 4 in p. 139 of this issue).

Since 2008, 22 RSV-related acute encephalopathy cases including 2 fatal cases (10 males, 12 females; 17 patients less than 2 years of age) have been reported. The patients' age ranged from 5 months to 13 years (median 2 years), which corresponds to the age groups whose RSV infection tends to be serious (Table 1).

Detection of RSV and other respiratory infectious viruses: Prefectural and municipal public health institutes (PHIs) isolate/detect virus from specimens sent from pathogen sentinels [corresponding about 10% of influenza sentinels (3,000 pediatric and 2,000 internal medicine clinics) and 500 sentinel hospitals]. Until 2009/10 influenza season, RSV was the second highest in detection frequencies following influenza, but since 2010/11 season, rhinovirus detections exceeded RSV detections (Table 2 in p. 139 of this issue). RSV was isolated/detected from autumn to winter; influenza in winter; and rhinovirus throughout the year (Fig. 5 in p. 139 of this issue). Human metapneumovirus and parainfluenza viruses (see p. 157 of this issue), though small in number, were isolated/detected most frequently from spring to summer.

In 2008/09-2013/14 season, 57 PHIs in 44 prefectures isolated/detected RSV from 5,441 cases (as of 20 May 2014). The most frequent RSV-positive specimens were throat swab (5,358 specimens, 98%) and the most frequent detection method applied was PCR (4,959 cases, 91%) followed by cell culture isolation (932 cases, 17%), and antigen detection (49 cases, 1%) (detection by more than one method included). The most frequent respiratory disease-related diagnosis of the cases from which the specimens were collected was lower respiratory tract inflammation (2,371 cases, 44%) followed by RSV infection (1,746 cases, 32%) and upper respiratory tract inflammation (495 cases, 9%).

Challenges in future: RSV infection is associated with high incidence of pneumonia among aged groups and serious complications among infants. To reduce the disease burden, the RSV surveillance system should be strengthened to make evidence based intervention possible.

Table 1. Acute encephalopathy cases due to respiratory syncytial virus, Japan, 2008-2013

Year	Month of diagnosis	Age (years)	Gender	Remarks
2008	December	2	Female	
	March	2	Male	Dead
2009	December	2	Male	
	December	2	Male	
	January	1	Male	
2010	February	2	Male	
	February	1	Male	
	September	1	Female	
	September	13	Female	
2011	February	5	Male	
	April	3	Female	
	June	1	Female	
	July	11	Female	
	December	2	Female	
2012	January	2	Male	
	April	0 (8 mo.)	Female	Dead
	July	0 (5 mo.)	Female	
2013	November	2	Male	
	September	0 (11 mo.)	Female	
	November	6	Male	
	December	1	Female	
	December	0 (10 mo.)	Female	

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of April 24 2014)

cluding RSV antigen detection (notification criteria in <http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/35/412/de4121.pdf>). Though it had been limited to hospitalized patients before 17 October 2011, the medical insurance now covers RSV antigen detection testing of infants and other outpatients, to whom palivizumab is indicated (see p. 143 of this issue). Among approximately 3,000 pediatric sentinels (hospitals and clinics), now about 80% of them report RSV infection. In particular, clinics without beds increasingly report RSV infection cases in recent years, and the number of RSV infection reporting from such

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.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111