

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.36 No.12 (No.430)

2015年12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)

MERSコロナウイルスのヒトヒト感染事例3, UAEにおけるMERS確定症例急増に対するWHOによる調査4, 2015年韓国におけるMERSの流行5, MERSコロナウイルスの基礎研究6, MERSコロナウイルスの宿主としてのラクダ8, MERSコロナウイルスの検査法9, MERS治療研究班の状況11, MERSへの国内対応の概要12, 数理モデルを用いたMERS輸入後の二次感染発生リスクの推定14, WHOによるMERSに関するIHR緊急委員会声明の変遷16, EV-D68型の再出現と系統樹解析: 大阪市17, 気管支喘息発作の急増とEV-D68陽性: 鶴岡市18, 喘息患者からのEV-D68の検出: 広島市19, 小児の喘息発作入院患者増加とEV-D68流行との関連: 三重県津市20, A群溶レン菌T4型におけるemm遺伝子変異: 仙台市22, ドイツで細胞療法を受けた渡航者でのQ熱集団発生: 米国&カナダ23, 複数州関連食品由来感染症集団発生: 米国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> 中東呼吸器症候群 (MERS), 2015年11月現在

中東呼吸器症候群 (MERS: Middle East respiratory syndrome) は、2012年にサウジアラビアで初めて確認されたMERSコロナウイルス (MERS-CoV) による急性呼吸器感染症である。MERS-CoVは2003年に中国で発生した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) と同じ、コロナウイルス科ベータウイルス属に属する (本号6ページ)。

MERS-CoVのヒトへの主な感染経路は飛沫感染や接触感染で、潜伏期間は2~14日間 (中央値5日) である。臨床症状は、軽症の上気道症状から肺炎などの下気道症状、下痢などの消化器症状、多臓器不全まで様々であり、無症候感染も認められる。重症例では発症から1週間前後に肺炎が増悪し、急性呼吸促進症候群 (ARDS) を併発し、急性呼吸不全や多臓器不全に陥る。報告された感染者における致死率は20~40%と高い。現在のところ、MERS-CoVに対する治療薬やワクチンは開発段階であり、MERSの対症療法についても確立されたものはない。

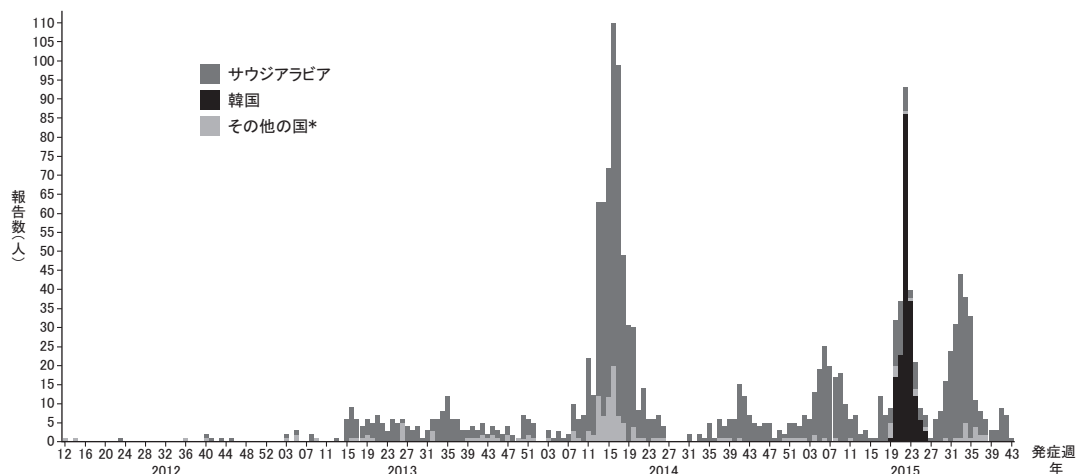
厚生労働省 (厚労省) では、2012 (平成24) 年9月より、新種のコロナウイルス感染症として、都道府県等

の衛生主管部局長に対して疑いのある患者の情報提供を求めてきた。2014 (平成26) 年4月以降、中東諸国における感染者の急増と世界各地における輸入例の報告状況から、日本においても患者が発生する可能性が高まったことから、2014 (平成26) 年7月、MERSを「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 (感染症法)」における指定感染症および検疫法における検疫感染症として定めた。以後、国内で患者が発生した場合に備え、検疫体制や当該患者に対して適切な医療を提供する体制を整備してきている。なお、2014 (平成26) 年11月に感染症法が改正されたことにより、2015 (平成27) 年1月21日にMERSは指定感染症から二類感染症へ位置づけられた (本号12ページ) (届出基準は<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-12-02.html> 参照)。

MERS-CoV 保有動物

2013年11月にサウジアラビアにおいてMERS-CoVに感染したヒトコブラクダとの濃厚な接触後に発生した1死亡例が報告され、ラクダからヒトへの感染が確認された。また、サウジアラビアにおける血清疫学調

図. 国・地域別MERS症例報告数, 2012~2015年(n=1,618, 2015年11月13日現在)



*その他の国(アルファベット順): アルジェリア、オーストラリア、中国、エジプト、フランス、ドイツ、ギリシャ、イラン、イタリア、ヨルダン、クウェート、レバノン、マレーシア、オランダ、オマーン、フィリピン、カタール、タイ、チュニジア、トルコ、アラブ首長国連邦、英国、米国、イエメン

出典: WHO, Epicurve of confirmed global cases of MERS-CoV in Republic of Korea, China, Saudi Arabia and other countries.
<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

(2ページにつづく)

(特集つづき)

表. 国別MERS報告数, 2012~2015年 (n=1,616, 2015年10月13日現在)

中東	報告数	欧米	報告数	アジア	報告数	アフリカ	報告数
サウジアラビア*	1,255	英国**	4	韓国**	185	チュニジア**	3
アラブ首長国連邦*	81	ドイツ	3	フィリピン	3	アルジェリア	2
ヨルダン*	35	フランス**	2	中国	1	エジプト	1
カタール*	13	オランダ	2	マレーシア	1		
オマーン*	6	オーストリア	1	タイ	1		
イラン*	6	ギリシャ	1				
クウェート*	4	イタリア	1				
レバノン	1	トルコ	1				
イエメン	1	米国	2				

ECDC Rapid Risk Assessment on MERS-CoV, 21st update, 21 October 2015 より

*感染源が不明な症例が報告されている国、**輸入例を発端としたヒト-ヒト感染が報告された国

査からはラクダに曝露された人達の抗体陽性率が高かったことなどから、ヒトコブラクダがMERS-CoVの保有動物であり、ヒトへの感染源として最も有力視されるようになった。中東諸国では、ヒトコブラクダは食用肉としてだけでなく、観光資源、娯楽資源としても住民生活に密着した動物である(本号4ページ)。

日本国内で飼育されているヒトコブラクダについてもMERS-CoV遺伝子もしくは抗体保有状況について調査が実施されたが、MERS-CoVに感染している個体は確認されなかった(本号8ページ)。

MERSの発生状況

世界保健機関(WHO)へ報告されたMERSの検査診断による確定例は、2012年~2015年11月13日までに、26カ国より、1,618例(うち死亡579例、致命率36%)となっており(前ページ図)、このうちの7割を超える確定例はサウジアラビアから報告されている(表)。ほとんどの報告患者ではラクダへの曝露歴が不明である。また、複数の院内アウトブレイク事例において、ヒト-ヒト感染が報告されている(本号3ページ)。

中東諸国以外の国で最大の報告数となった韓国での確定患者は、主に院内感染として発生しており、中東諸国への渡航歴のある1人の男性を発端に2015年5月~7月の間に16の医療機関で計186例の症例が報告された(韓国で感染し中国で診断された1例を含む)。これらの年齢中央値は55歳(範囲:16~87歳)、死亡37例(致命率20%)であり、死亡例のうち33例(89%)は高齢者、もしくは基礎疾患(悪性腫瘍、心疾患、呼吸器疾患、腎疾患、糖尿病、免疫不全等)を有していた。医療従事者の感染者は39例(21%;うち死亡例はなし)であった(本号5ページ)。

ヒトからヒトへの感染伝播

MERSの非流行国での輸入例を発端としたヒト-ヒトの感染伝播について、これまでにWHOに報告された36事例をもとに数理モデルを用いた推定が行われている。その結果、MERS-CoVのヒトからヒトへの感染伝播の可能性は必ずしも高くなく、多くの輸入例は二次感染を引き起こしていない。一方では、輸入例1例を発端に計186例の症例を認めた韓国の事例と同程度の規模で患者が発生するリスクも常にあると指摘している(本号14ページ)。

MERS-CoVの検査診断(本号9ページ)

リアルタイムRT-PCRによるウイルス遺伝子検出を行う。上気道からの検体はウイルス量が少ないことがあり、ウイルス検査には下気道からの検体(喀痰、気管吸引物、気管支肺胞洗浄液など)が強く推奨されている。WHOの症例定義により、確定検査には少なくとも2つの異なるウイルス遺伝子ターゲットが陽性となることが必要とされる。わが国においては、地方衛生研究所(地衛研)や国立感染症研究所(感染研)に検体を搬送し、検査を行う。そのための検査試薬(upEプライマー・プローブ、陽性対照等)が感染研から全国の地衛研および検疫所に配布され、検査体制が整っている。また、感染研では、MERS-CoVのN領域を30分で検出できるRT-LAMP法も開発した。

予防と治療

MERS-CoVを保有しているヒトコブラクダが生息しヒトへの感染が確認されている国や地域においては、ヒトコブラクダへの接触を控えるようにする。厚労省のホームページでは、現在MERSが発生している国・地域、届出基準、国内発生時の対応等についての情報が入手可能である(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/mers.html>)。感染研では入手可能な疫学およびウイルス学的情報に基づき、国内でMERSが発生するリスクを評価し、必要な対策への提言を行っている。これらは海外の事態の展開にあわせて更新されており、随時ホームページ上で公開している(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/alphabet/mers.html>)。

治療に関しては、わが国におけるMERS対策のための知見を集積し、その成果を日本国内で広く共有することなどを目的に、2015年度より「MERS等の新興再興呼吸器感染症への臨床対応法開発のための研究」が開始された(本号11ページ)。

韓国の事例は、平時からの感染症対策の徹底、発熱患者に対する渡航歴聴取、迅速な接触者調査、リスクコミュニケーションの重要性をあらためて示した。わが国でもこれらのことが実施されているか、実施可能な環境が整備されているかを検証することが重要である。

<特集関連情報>

MERS コロナウイルスのヒト-ヒト感染事例 (2015年11月現在)

世界保健機関 (WHO) へ報告された中東呼吸器症候群 (MERS) の検査診断による確定例は、2012年～2015年11月13日までに、26カ国より、1,618例 (うち死亡579例, 致命率36%) となっており¹⁾, このうちの7割を超える確定例はサウジアラビアから報告されている (図)。

MERS コロナウイルス (MERS-CoV) の自然宿主はラクダとする研究結果が集積しつつあり、ヒトへの感染源として最も有力視されている。一方で、院内や家族内での感染伝播は輸入例を発端とするものも含め、継続的に報告されている。本稿では、これまで発表された、これらの限定的なヒト-ヒト感染の主な事例について述べる。なお、2015年5月以降に報告された韓国の発生状況については本号5ページを参照していただきたい。

中東の国における報告例

ヨルダン: 最初に確認された院内感染事例であり、2012年4月に発生した²⁾。MERS-CoVが同年9月に同定された後に、同一医療機関内で同時期に発生した呼吸器感染症の13例を対象として、PCR検査や抗体検査を用いて後方視的研究を行ったところ、9例で疫学的関連を認めた。

サウジアラビア:

・2013年: 後方視的研究により、4つの医療機関から計23の確定例、検査診断が実施されなかった計11の可能性例の集積が確認された。主な感染場所は透析室と

集中治療室と推定され、ヒト-ヒト感染は最大で五次感染となったが、医療従事者からの二次感染例はなかった³⁾。

・2014年: 西部に位置するJeddahにおいて、1～5月にMERS症例の増加を認めたため、確定例に対して後方視的に調査を行った。調査対象の255例のうち医療従事者が31%を占めた。また、感染機会の情報が得られた109例のうち、76%は医療施設への受診または訪問歴があり、MERS症例増加は医療機関でのヒト-ヒト感染によるものと推定した⁴⁾。

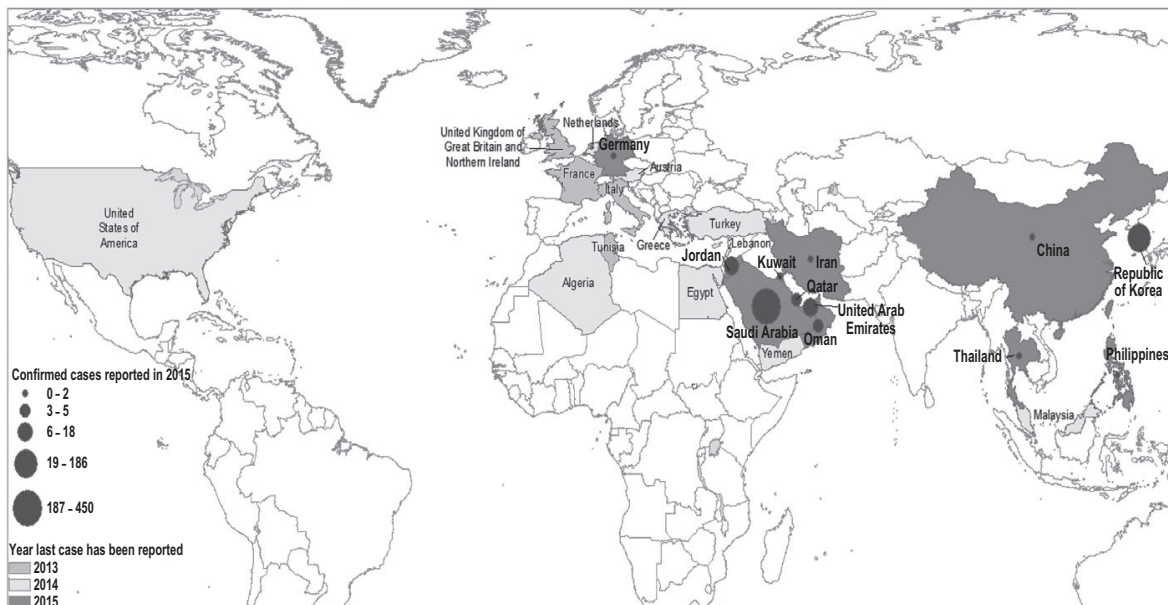
・2015年: 東部に位置するHofufの医療機関において、4～7月に40例以上の確定例を認めた。さらに10月にも7例の確定例 (うち1例は医療従事者) が報告されており、院内感染が疑われている⁵⁾。

中東以外の国における報告例

輸入例を発端とした限定的なヒト-ヒト感染が、韓国 (本号5ページ)、フランス、英国、チュニジアから下記のように報告されている。

フランス⁶⁾: 2013年、ドバイから帰国して発症した症例 (#1) から、病室とトイレを共有していた入院患者1例 (#2) に感染した。この2例はもともと免疫抑制状態にあった。#1は4月23日の入院時点では呼吸器症状はなく、発熱と消化器症状を呈していた。26日の気管支肺胞洗浄検査では病原体と同定される所見は無かったが、29日に呼吸状態が悪化し、5月1日に初めてMERSが疑われ診断に至った。100名以上の病院スタッフ (輸入例のMERS診断前には個人防護具装着なし) を対象に行った調査では二次感染例は認めなかった。

英国⁷⁾: 2013年、サウジアラビアから英国へ移動中であつた飛行機内で、発熱と上気道炎症状を呈した



出典: WHO. Global map of countries with confirmed cases of MERS-CoV and maps of previous years
<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

図. 国別MERS報告数、2012～2015年 (2015年11月6日現在)

(#1)。発症から8日目の1月30日に医療機関を受診し、翌日入院。2月1日にインフルエンザA陽性となり、抗インフルエンザ薬が投与されたが、呼吸器症状が悪化したため7日にMERSが疑われ、検査し診断に至った。この症例から家庭と病院で接触のあった2名の家族に感染した。その他の接触者については飛行機の乗客を含めて他に感染例は確認されなかった。

チュニジア⁸⁾：潜伏期間内にカタールに渡航していた症例がチュニジアに帰国する際に上気道炎症状を呈し、帰国後にMERSと診断された(#1)。基礎疾患として糖尿病があった。カタールで共に行動していたこの症例の娘(#2)と、看護師でチュニジアの自宅と病院で症例の看護にあたった息子(#3)でMERS-CoV感染が確認された。他の家族や医療従事者である接触者には感染例は確認されなかった。

現在のところ、MERS-CoVのヒト-ヒト感染は、医療機関内で高齢者、基礎疾患や免疫低下のある症例での限定的な発生が主体である。持続的なヒト-ヒト感染を示唆するような疫学的特徴への変化を見逃すことのないよう、今後も国際的な発生状況の監視と迅速な情報共有に努めることが重要である。

引用資料

- 1) WHO, Coronavirus infections, Disease outbreak news
http://www.who.int/csr/don/archive/disease/coronavirus_infections/en/
- 2) Hijawi B, *et al.*, East Mediterr Health J 19 (suppl 1) (2013): ppS12-S18
- 3) Assiri A, *et al.*, N Engl J Med 369: 407-416, 2013
- 4) Oboho IK, *et al.*, N Engl J Med 372: 846-854, 2015
- 5) Ministry of Health, Kingdom of Saudi Arabia (アラビア語を自動翻訳)
<http://www.moh.gov.sa/Ministry/MediaCenter/News/Pages/News-2015-10-28-001.aspx>
- 6) Guery B, *et al.*, Lancet 381: 2265-2272, 2013
- 7) The Health Protection Agency UK Novel Coronavirus Investigation team, Euro Surveill. 2013; 18 (11):pii=20427
- 8) Abroug F, *et al.*, Emerg Infect Dis 20 (9): 1527-1530, 2014

国立感染症研究所
感染症疫学センター 島田智恵

<特集関連情報>

アラブ首長国連邦におけるMERS確定症例の急増に対するWHO専門家チームによる現地調査, 2014年6月

2015年10月21日現在、アラブ首長国連邦(UAE)は、中東呼吸器症候群(MERS)の症例数において、中東ではサウジアラビアに続く第二位の報告となっている¹⁾。

UAEは、アブダビ、ドバイ、シャールジャ、アジュマーン、ウンム・アル＝カイワイン、フジャイラ、ラアス・アル＝ハイマの7つの首長国で構成された人口945万人(2014年)の連邦国家で、アラビア半島東部に位置し、サウジアラビア、カタール、オマーンに隣接した、ペルシャ湾に面する地域にある。建国は1971年。アブダビ、ドバイ両首長国の豊富な石油資源を背景に急速な近代化を遂げ、一人当たりのGDPは42,522ドル(2014年)、平均寿命は76歳(男)/78歳(女)、5歳未満児死亡率は出生1,000当たり8である^{2,3)}。

UAEでは、2013年の同国におけるMERS第一例発生から、2014年3月までは少数の散発例のみの発生であったが、2014年4月以降、報告数が急増し、5月までに約60人の症例が報告された^{4,5)}。

UAE保健省の求めに応じ、世界保健機関(WHO)は、グローバルアウトブレイク警戒・対応ネットワーク(Global Outbreak Alert and Response Network: GOARN)を通じ5分野(コーディネーション、疫学、感染管理、食品衛生および人獣共通感染症、リスクコミュニケーション)の専門家7人からなるチームを編成、同年6月2日から5日間、現地調査を実施した。筆者は、WHOからの依頼を受け、疫学専門家としてチームに参加した⁶⁾。

UAEにおける現地調査として、アブダビ首長国衛生部、ドバイ首長国衛生部、アブダビ首長国食品管理局の専門家との会議、院内感染の発生した医療機関を視察し、サーベイランス、症例調査、接触者調査を含む疫学調査、食品衛生、動物衛生と保健省の連携、医療機関における感染予防策の実施状況をレビューした⁶⁾。

アブダビ首長国では、インターネットを用いた報告システム(E-notification system)を含む受動的サーベイランス、および病院の集中治療室(ICU)に入院した重症呼吸器感染症(Severe Acute Respiratory Infection: SARI)を対象とした能動的サーベイランスが運用されていた。能動的サーベイランスでは、アブダビ首長国衛生部の担当官が毎日ICUを有する全医療機関に電話をかけ、SARI患者の有無を確認しているとのことであった。症例調査、症例の接触者追跡調査(contact tracing)等の発生時調査も精力的に実施されていた。

2014年の4～5月にかけてUAEより報告された症例は、ほとんどがアブダビ首長国から報告され、3分の2は一つの医療機関からの報告であった。感染予防策の実施が不十分であったことが、この医療機関におけるアウトブレイクの一因となったと考えられた。さらに、サーベイランスが強化されたことで院外の事例の把握が進み、確定症例が増加したと考えられた。今回の現地調査では、継続的な感染拡大を示唆するエビデンスは得られなかった。調査結果を受けて、WHOは、UAE保健省に対し、感染源調査を含むMERS調

査を継続すること、新たな知見が得られた場合には情報を共有することを提言した⁶⁾。

医療機関視察後、我々は、最寄りのラクダ市場を訪問する機会を得た。そこで目にしたのは、周辺地域から取引のために集められた数百を優に超える多数のラクダを扱う巨大な施設であった。中には、隣国のカタールやサウジアラビア等から輸入された個体も扱われていた。市場に隣接すると畜場では、ラクダが解体され、枝肉は市中の精肉店で小売されていた。ヒトのMERS コロナウイルス感染の感染源や感染経路のすべては明らかとなっていないが、少なくとも、中東のヒトコブラクダはウイルスを保有し、ヒトの感染源となることが明らかとなっている。中東におけるヒトとヒトコブラクダの密接な関係の一端が垣間見られ、公衆衛生と動物衛生の連携の重要性は明らかであった。

参考文献

- 1) World Health Organization, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)
<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en>
- 2) 外務省, アラブ首長国連邦基礎データ
<http://www.mofa.go.jp/mofaj/area/uae/data.html>
- 3) World Health Organization, United Arab Emirates: WHO country profile
<http://www.who.int/countries/are/en/>
- 4) World Health Organization
<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
- 5) European Centre for Disease Prevention and Control, Coronavirus infections
<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/Pages/index.aspx>
- 6) World Health Organization, WHO concludes a MERS-CoV risk assessment mission in the United Arab Emirates
<http://www.who.int/features/2014/mers-cov-risk-assessment/en/>

東北大学病院検査部 中島一敏

<特集関連情報>

2015年韓国におけるMERSの流行(2015年10月現在)

医療機関における中東呼吸器症候群(MERS)症例の集積は中東の国(特にサウジアラビア)から継続的に報告されているが、中東以外の国では2013年に英国(計3例)、フランス(計2例)から報告されているのみでいずれも輸入例を発端としていた^{1,2)}。しかし、2015年5月~7月にかけて、韓国では186例のMERS症例が報告された(中国で診断された1例を含む)。本稿では韓国で発生したMERSの事例について概説する。

輸入例からの感染拡大³⁾

韓国における最初のMERS確定例(#1)は68歳の

男性で、2015年4月18日~5月3日にバーレーン、アラブ首長国連邦(UAE)、サウジアラビア、カタールに滞在し、5月4日に仁川空港に到着した。5月11日(帰国7日目)に発熱・咳嗽を認め、12日、14日および15日に医療機関を受診後、15日~17日にA病院に入院した。しかし17日に別の医療機関を受診し、18日からB病院に入院した。20日にMERSと確定されたため、韓国政府は世界保健機関(WHO)へ報告するとともに、#1を国の指定医療機関へ隔離した。さらに21日、#1の妻(#2)と、#1と同じ病室の男性(#3)がMERSと確定された。#3の息子(#4)は#3を見舞っており、#1の接触者だったが、21日に発症し、26日に中国へ出国していた事実が27日に判明した。韓国政府は国際保健規則(IHR)に基づきWHOと中国保健当局に対して#4について通報した。同日、中国当局は本人を確認し隔離措置を取り、29日にMERSと確定したが、中国国内において#4からの二次感染例は認めなかった。一方、韓国では最初の症例(#1)に関して、発症から隔離までに10日間を要し、その間4カ所の医療機関を受診していたため、多数の医療従事者や患者らに接触することになった。そのため複数の医療機関で#1を発端とした二次感染および三次感染が発生し、6月8日の時点で6医療機関より64例の確定例が報告された。

韓国政府とWHOの対応

このような状況下、韓国政府はWHOとのJoint missionを6月9日~13日に実施した。その結果、6月13日、WHOは韓国におけるMERS コロナウイルス(MERS-CoV)感染拡大の原因について、医療従事者および一般社会におけるMERSに関する認識の欠如、不十分な院内感染予防策、混雑した救急外来や多病床の病室でのMERS患者との密接で持続的な接触、ドクターショッピング、多くの見舞客や患者家族が病室内で感染者と滞在する習慣、などを指摘した。また、MERS-CoVの遺伝子配列について、韓国および中国での分離株と、中東での分離株とで著しい変異は認めないと述べ、疫学的に持続的なヒト-ヒト感染を示す証拠はないとした⁴⁾。

WHOはこれらに基づき、6月16日、MERS-CoVに関するIHR緊急委員会第9回会議において、「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態(PHEIC)」ではないと結論づけ、すべての国はこのような予期しないアウトブレイクに対して常に備えておくべきとし、医療機関と産業(航空産業など)との連携を強化する必要性を強調した⁵⁾。

発生状況の経過^{3,6)}

接触者の追跡と隔離、サーベイランス、院内感染対策が強化され、報告数は6月1日をピークとして減少し、7月2日を最後に新規確定例は認めなかった(次ページ図)。韓国政府は7月28日に事実上のMERS終息宣言を出したが、10月12日、MERSから回復し、2度

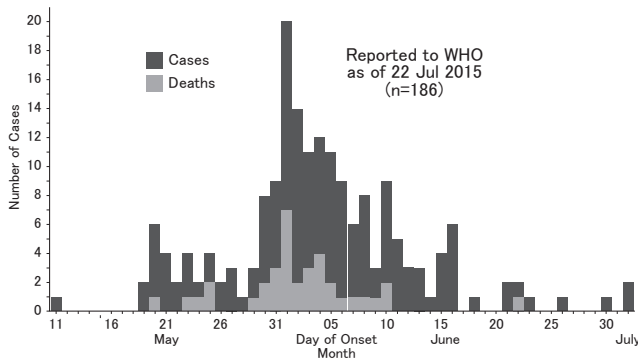


図. 韓国におけるMERS確定例報告数の推移 (WHOによる)

MERS-CoV 陰性と判定された男性が、発熱と嘔吐の症状を認め、再びMERS-CoV 陽性と判定されたと発表した。この症例からの二次感染の報告はなく、10月27日現在、韓国でのMERS確定例は12例の無症候陽性例を含む186例 (前述の再度陽性となった症例は1例として集計)、隔離対象となった接触者は計16,693名にのぼった。確定例はすべて医療機関およびその関連車両等で発生しており、年齢中央値は55歳 (範囲: 16~87歳)、男性が111例 (60%) であった。死亡37例 (致命率20%) のうち33例 (89%) は高齢者、もしくは基礎疾患 (悪性腫瘍、心疾患、呼吸器疾患、腎疾患、糖尿病、免疫不全等) を有していた。医療従事者は39例 (21%) であった。

韓国事例からの教訓

隣国の先進国で発生したMERSの感染拡大は、あらためて平時からの感染症対策徹底の大切さを示した。たとえば急性感染症患者への渡航歴の確認、医療機関での標準予防策の徹底、感染管理体制の整備、住民へのリスクコミュニケーション等である。わが国でもMERSをはじめ、新興感染症に対する対応を今後も定期的に確認することが重要である。

引用資料

- 1) The Health Protection Agency UK Novel Coronavirus Investigation team, Euro Surveill. 2013; 18 (11):pii=20427
- 2) Guery B, *et al.*, Lancet 381: 2265-2272, 2013
- 3) WHO, Coronavirus infections, Disease outbreak news
http://www.who.int/csr/don/archive/disease/coronavirus_infections/en/
- 4) WHO, High-level messages
<http://www.wpro.who.int/mediacentre/mers-hlmsg/en/>
- 5) WHO statement on the tenth meeting of the IHR Emergency committee regarding MERS
<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2015/ihr-emergency-committee-mers/en/>
- 6) 韓国 MERS 関連の特設 HP

http://www.mers.go.kr/mers/html/jsp/Menu_B/content_B1.jsp?cid=26740

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース (FETP)

蜂巢友嗣 渡邊愛可

感染症疫学センター 島田智恵

<特集関連情報>

MERS コロナウイルスの基礎研究

中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) は、典型的なコロナウイルスの形態を持つ (図)。他のコロナウイルスと同様、脂質二重膜のエンベロープに包まれた直径100nmの楕円体で、エンベロープ表面に王冠に似た突起、スパイクがある。プラス鎖の1本鎖RNAをゲノムに持ち、その大きさは30kbとRNAウイルスの中では最大サイズである。コロナウイルスは遺伝学的特徴から α , β , γ , δ のグループに分けられるが、MERS-CoVは2002年に中国で発生した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) と同じ β コロナウイルスに属している¹⁾。そもそもコロナウイルスは、我々の身の回りに棲息するあらゆる動物に蔓延しており、それぞれの動物に特有の種類が存在している。多くの場合、それぞれの動物では軽症である。ヒトのコロナウイルスは4種類 (229E, NL63, OC43, HKU1) が知られているが、いずれも全世界的に蔓延している普通の風邪の病原体である。MERS-CoVもラクダの集団では風邪症状を引き起こすだけの病原体であるが、ヒトに感染すると高齢者や基礎疾患を持つ人で重症肺炎を引き起こす。SARS-CoVも同様で、中国のキクガシラコウモリに蔓延していると考えられるが、ヒトに感染すると重症肺炎を引き起こす。人類は最近の13年で少なくとも二度の動物由来コロナウイルスによる重症肺炎のアウトブレイクを経験したわけであり、潜在的な脅威は自然界に少なからず存在することが想像できる。今のところヒトの集団でのMERS-CoV感染は限定的であるため、このウイルスが完全にヒトに馴化しているとは言えないが、今後長期にわたってヒトに感染することで、よりヒトに感染しやすいウイルスに変化する可能性は否定できない。

MERS-CoVが細胞に感染するときの受容体は、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) である²⁾。ウイルスと

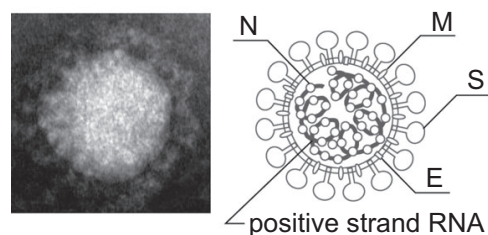


図. MERSコロナウイルスの電子顕微鏡写真と構造

の結合部位がよく解析されており、ラクダのDPP4とアミノ酸配列が似ている動物種はMERS-CoVに感染する可能性がある。これまでに培養細胞で確認された感染可能な動物は、ヒト、サル、ウマ、ラクダ、ウサギ、ブタ、コウモリであり、他のコロナウイルスに例をみない宿主範囲の広さである。コロナウイルスは通常、種の壁を超えて感染することはほとんど無いが、MERS-CoVは多くの種類の動物に感染する潜在性をもっている³⁾。

MERS-CoVのスパイク(S)蛋白はレセプター結合後、宿主細胞のプロテアーゼに解裂を受けて活性化し、ウイルス膜を細胞膜と融合させてウイルス遺伝子を細胞内に送り込む。その後、細胞内で脂質二重膜に包まれた構造、double membrane vesicles (DMVs)を形成し、この中でウイルスの遺伝子を複製する。ウイルス遺伝子は全長のウイルスRNAに加え、複製起点の異なる様々な長さの7本のサブジェノミックRNAを合成し、それぞれのRNAから、ウイルス粒子を構成する蛋白、spike (S), envelope (E), membrane (M), nucleocapsid (N)を合成する。またこれらのRNAから、ウイルス複製に必要と考えられる複数の非構造蛋白が合成される。ウイルス粒子はゴルジ体で形成され、細胞外に放出される⁴⁾。

今のところMERS-CoVに対する治療薬やワクチンはない。抗ウイルス薬を考える場合、上記のウイルスの複製過程を阻害する薬が候補となる。培養細胞において、cyclosporin, mycophenolic acid, chloroquine, chlorpromazine, loperamide, lopinavir, camostatは $10\mu\text{mol/l}$ 以下の濃度でウイルスの増殖を抑えることができるが、これらをMERS治療のために患者に投与できるようにするためには、さらなる研究や改良が必要である⁵⁻¹⁰⁾。また、HIVの治療薬として知られるペプチド薬enfuvirtideと同様の仕組みで、MERS-CoVに特異的なペプチドがウイルスの細胞侵入を抑えることも確認されている¹¹⁾。血清療法については、短時間で準備できそうな方法ではあるが、回復患者からの血清を十分量集めることができないため、実現は難しい。

一方、培養細胞において、I型インターフェロン(IFN- α とIFN- β)はMERS-CoVの増殖を抑えることが報告されている。アカゲザルへの感染実験では、ウイルス感染8時間以内にリバビリンとIFN- α 2bを投与すれば、肺で炎症とウイルス増殖を減少させることが報告されている¹²⁾。しかし、実際の重症患者への投与では効果が確認されず、症状が進行した段階での投与に延命効果は認められなかった¹³⁾。また、一部の重症患者にはコルチコステロイドが投与されたが、延命効果はみられなかった。2003年のSARS流行の時には、患者へのステロイドの投与が行われたが、骨壊死等の副作用がみられたため、ステロイドの使用は慎重

に行うべきと言われていた。一方、ウイルスを中和するヒト型モノクローナル抗体がウイルスを中和することが示されており、近い将来の利用が期待される¹⁴⁾。

ワクチンの開発については多数の報告があり、様々な形態のワクチンが有効であることが示されている¹⁵⁻¹⁷⁾。これらのワクチンの使用法については、①ラクダに接種してヒトへの感染リスクを下げることに、②MERSに感染リスクの高い人、つまり基礎疾患を持つ人に接種すること、の2通りが考えられている。

このウイルスに対する薬やワクチンの無い現状において、感染拡大を防ぐためには感染者を早期に発見し、適切に隔離することが必要である。医療関係者と検査担当者の情報共有と迅速な対応は当然のことであるが、加えて中東からの帰国者にも協力をお願いしている。MERSに感染したかもしれないと思っても、すぐに病院へは行かず、まずは保健所や検疫所に電話で相談し、指示に従って適切に行動していただくことで、病院内での感染拡大を防ぐことができる。医療関係者のみならず一般の人と感染症の情報を共有し、うまくコミュニケーションすることで、MERSのみならずあらゆる感染症のリスクを抑え込むことができるはずである。

参考文献

- 1) Zaki AM, *et al.*, N Engl J Med 367: 0121017140031005, 2012
- 2) Raj VS, *et al.*, Nature 495: 251-254, 2013
- 3) Bosch BJ, *et al.*, Cell Res 23: 1069-1070, 2013
- 4) Zumla A, *et al.*, Lancet 386: 995-1007, 2015
- 5) De Wilde AH, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 58: 4875-4884, 2014
- 6) Dyal J, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 58: 4885-4893, 2014
- 7) Chan JFW, *et al.*, J Infect 67: 606-616, 2013
- 8) Shirato K, *et al.*, J Virol 87: 12552-12561, 2013
- 9) De Wilde AH, *et al.*, J Gen Virol 94: 1749-1760, 2013
- 10) Durai P, *et al.*, Exp Mol Med 47: e181, 2015
- 11) Lu L, *et al.*, Nat Commun 5: 3067, 2014
- 12) Falzarano D, *et al.*, Nat Med 19: 1313-1317, 2013
- 13) Al-Tawfiq JA, *et al.*, Int J Infect Dis 20: 42-46, 2014
- 14) Li Y, *et al.*, Cell Res, doi:10.1038/cr.2015.113, 2015
- 15) Muthumani K, *et al.*, Sci Transl Med 7: 301ra132, 2015
- 16) Wang L, *et al.*, Nat Commun 6: 7712, 2015
- 17) Song F, *et al.*, J Virol 87: 11950-11954, 2013

国立感染症研究所

ウイルス第三部第四室 松山州徳

<特集関連情報>

MERS コロナウイルスの宿主としてのラクダについて

中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) は発生当初、遺伝子解析により重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) と近縁のβコロナウイルス2cグループに属し、既知のコウモリコロナウイルスであるHKU4およびHKU5と相同性が高いことがわかってきた。しかし、ウイルスRNAポリメラーゼ領域におけるアミノ酸配列の相同性は90~92%である一方、ウイルスの細胞侵入や中和に関係しているスパイク (S) 蛋白質では64~67%であったため、SARS-CoVと同様に数種のコウモリコロナウイルス間での遺伝子組み換えの結果誕生した可能性が示唆されていた¹⁾。しかし、コウモリからヒトが感染しているという直接の証拠もなく、しばらくウイルスの感染源が何であるかは不明のままであった。

自然宿主を見つけるために、様々な動物について調査が行われた。Hemidaらの報告では、サウジアラビアでヒトコブラクダ310頭、ヒツジ100頭、ヤギ45頭、ウシ50頭、ニワトリ240羽について中和試験による抗体保有状況の調査を行った結果、ヒトコブラクダのみにおいて90% (280頭) と非常に高い陽性率が示された²⁾。Alagailiらの報告では、ヒトコブラクダ、ヤギ、ヒツジについてサウジアラビア各所から集められた検体において抗体保有調査を行い、少なくとも1992年からヒトコブラクダの間でMERS-CoVは流行していたことが示された³⁾。Hemidaらはさらに2013年末~2014年初にかけてヒトコブラクダの調査を行い、多数の幼若ラクダの鼻腔検体において、RT-PCRによる遺伝子検出で陽性となることを示した⁴⁾。Haagmansらは14のヒトコブラクダ鼻腔検体のうち、11で遺伝子検査陽性となり、うち3つで断片的な遺伝子解析に成功し、ヒトのMERS-CoVとほぼ一致していたという報告をした⁵⁾。このように宿主としてヒトコブラクダの疑いが徐々に強まっていたが、Azhar⁶⁾はヒトコブラクダ検体からヒトで見つかったものとほぼ同じウイルスの分離に成功し、MERS-CoVはヒトコブラクダ由来であるということが決定的となった。さらにAdneyらによってナイーブな個体への実験感染によってMERS-CoVのヒトコブラクダへの感染が再現され、またMERS-CoVはヒトコブラクダにおいては軽度の上気道感染を引き起こす病原性しかないことも明らかとなった⁷⁾。すなわち、ヒトにおける鼻風邪の原因となるヒトコロナウイルスは229E, OC43, NL63, HKU1の4種が知られているが、MERS-CoVはヒトコブラクダにおけるこれらと同様の存在である可能性が示された。Wemeyらの報告⁸⁾によると、血清学的検査においては全年齢で高い陽性率を示すが、RT-PCRによるウイルスRNA検出やウイルス分離の成功率は4歳以上

のラクダでは稀であり、ラクダが若いほど成功率が高く、2~4歳の間ではそれぞれ2.9%と7.1%、1歳未満ではそれぞれ35.3%、13.6%を示したことが報告された。これは幼若なラクダとの接触においてMERS-CoV曝露の可能性が高いことを示唆している。

以上のように、サウジアラビアではMERS-CoVがヒトコブラクダ間で蔓延している事実が報告されているが、すべてのヒトコブラクダに蔓延しているというわけではない。Reuskenらの調査によると⁹⁾、アラビア半島や紅海を挟んだ対岸のアフリカ諸国、ナイジェリア等の中央アフリカでは非常に高い抗体保有率を示す一方、チュニジアでは30~54%、カナリア諸島では13~14%であることがわかった。さらにMüllerらの調査¹⁰⁾により、スーダンやソマリアなどの東アフリカでは、1983年にまで遡ってヒトコブラクダにおいてMERS-CoV陽性であることが明らかとなった。したがって、ヒトコブラクダにおけるMERS-CoVは30年以上も前から中近東、中央、東アフリカ地域で流行しているということ、地域性があるということが明らかとなった。

MERS-CoVのウイルス受容体はdipeptidyl peptidase 4 (DPP4) であることが報告されている¹¹⁾。Boschらの報告¹²⁾によると、MERS-CoVのS蛋白質に存在する受容体結合領域との結合に関連するDPP4の主要アミノ酸は11カ所とされる。この主要部位がヒトと近いものはMERS-CoV感受性となると考えられる。Macaque属のサルや馬は100%一致し、ウサギ、ブタは1カ所が違うのみであるが、これらの動物は実験感染や培養細胞レベルでMERS-CoVが感染することが確認されており、自然界における宿主としての可能性は依然として残されている。ラクダにはヒトコブラクダとフタコブラクダの2種類が存在するが、フタコブラクダのDPP4におけるMERS-CoVのS蛋白質結合主要部位はヒトコブラクダと同一であり、フタコブラクダもMERS-CoV感受性である可能性が示唆されている¹³⁾。しかし、フタコブラクダの野生種の生息地域はゴビ砂漠周辺などに限られており、これまでの報告では抗体陽性のフタコブラクダは見つかっていない^{9,14)}。

以上のようにヒトコブラクダとMERSとの関連が明らかとなり、MERS-CoVの国内侵入に備え、日本におけるヒトコブラクダの棲息状況の調査も必要であった。国内ではほとんどが動物園内で飼育されており、一部、鳥取砂丘で乗用のラクダが飼育されていた。国内では24頭前後のヒトコブラクダが飼育されていると考えられる。我々は厚生労働省健康局結核感染症課の主導のもと、日本動物園水族館協会等に協力を依頼し、うち20頭についてMERS-CoVの保有状況について調査を行うことができた。しかし、ほとんどのラクダは展示用で乗用の訓練を受けていないため、採血には高

リスクの麻酔が必要であり、鼻腔、口腔ぬぐい液、糞便からのRT-PCRによるウイルス検出を主とした検査を実施した。血清は5検体が入手でき、中和試験法による抗体調査を行った。結果として、RT-PCRによるウイルス検出、中和試験いずれもすべて陰性であり、国内に飼養されているヒトコブラクダについてMERS-CoV保有の事実は認められなかった¹⁵⁾。

ヒトコブラクダについては、動物検疫所によると過去数十年にわたり輸入の実績はないということである。これは飼育地域のほとんどが口蹄疫の流行地であるため、輸入禁止措置が取られているためである。したがって現状では、日本国内でヒトコブラクダからMERS-CoVが感染するリスク、およびMERS-CoVが侵入した場合に国内に定着するリスクは極めて低いと考えられる。フタコブラクダについては国内での棲息頭数も把握されていない。また、我々の知る限りでも2013年にオランダから輸入され、飼養されている個体が存在し、さらに輸入代行をしているペットショップも存在しているようである。現在のところ、フタコブラクダはMERS-CoV宿主として考えられていないが、フタコブラクダにおけるMERS-CoV感染能力が明らかとなれば、改めて調査が必要になる可能性がある。

参考文献

- 1) van Boheemen S, *et al.*, MBio 3: pii: e00473-12, 2012
- 2) Hemida MG, *et al.*, Euro Surveill. 2013; 18 (50): 20659
- 3) Alagaili AN, *et al.*, MBio 5 (2): e00884-14, 2014
- 4) Hemida MG, *et al.*, Emerg Infect Dis 20 (7), 2014 <http://dx.doi.org/10.3201/eid2007.140571>
- 5) Haagmans BL, *et al.*, Lancet Infect Dis 14 (2): 140-145, 2014
- 6) Azhar EI, *et al.*, N Engl J Med 370: 2499-2505, 2014
- 7) Adney DR, *et al.*, Emerg Infect Dis 20 (12), 2014 <http://dx.doi.org/10.3201/eid2012.141280>
- 8) Wemery U, *et al.*, Emerg Infect Dis 21, 2015 [date

cited], <http://dx.doi.org/10.3201/eid2106.150038>

- 9) Reusken C, *et al.*, Emerg Infect Dis 20 (8), 2014 <http://dx.doi.org/10.3201/eid2008.140590>
- 10) Müller MA, *et al.*, Emerg Infect Dis 20, 2014 [date cited], <http://dx.doi.org/10.3201/eid2012.141026>
- 11) Raj VS, *et al.*, Nature 495: 251-254, 2013
- 12) Bosch BJ, *et al.*, Cell Res 23: 1069-1070, 2013
- 13) Wang N, *et al.*, Cell Res 23: 986-993, 2013
- 14) Chan SMS, *et al.*, Emerg Infect Dis 21: 1269-1271, 2015
- 15) Shirato K, *et al.*, Jpn J Infect Dis 65: 256-258, 2015

国立感染症研究所ウイルス第三部 白戸憲也

<特集関連情報>

MERS コロナウイルスの検査法について

中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) の検査はリアルタイム RT-PCR により、ウイルス遺伝子を検出することによって行われる。MERS 発生後、早々にドイツの研究グループによって報告された検査法^{1,2)}は非常に高感度であり、現在では世界保健機関 (WHO) スタンダード法ともなっている。これらのうちウイルスゲノムのE蛋白質領域上流 (upE) を標的としたもの、ORF1a 領域を標的としたものの2セットが主に利用されている。両者ともウイルスRNAを数コピーのレベルで検出することが可能であるが、upEセットの方が若干感度が良いため、upEセットがスクリーニング、ORF1aセットが確定検査に用いられている (図1)。

日本国内では国立感染症研究所 (感染研) よりupE領域検出用のプライマー、プローブセットと陽性コントロールRNAが各都道府県、保健所設置市の衛生研究所、保健所および検疫所宛に送付され、各自治体や検疫所において検査を行うことが可能となっている。検査の流れとしては、MERS 疑似症例に該当する患者について各自治体でスクリーニング検査を行い、陽

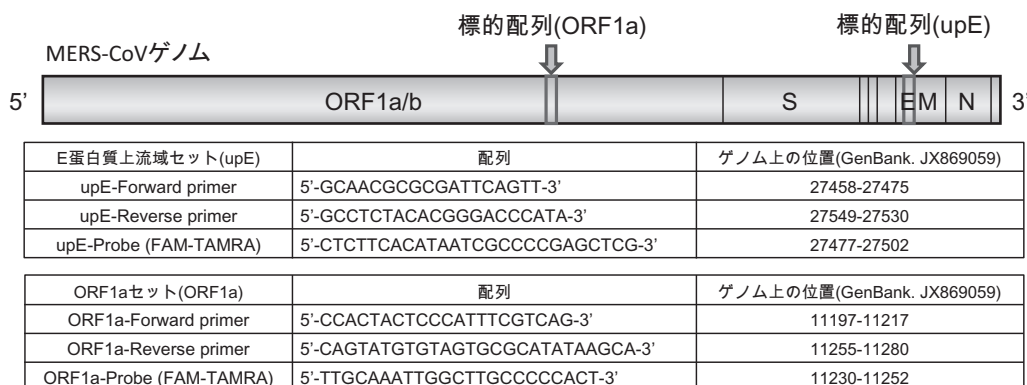


図1. MERS-CoV リアルタイムRT-PCRプローブ・プライマーセット

Primers	Position(EMC, JX869059.2)	Sequence (5' - 3')
F3	28848-28866	GCTCCAGGTGGTACTTCT
B3	29061-29042	cagtccctcaatgtggaag
FIP (F1c + F2)	28939-28918+ 28872-28890	tcatggacccaaacgatgccatACTGGAAGTGGACCCGAAG
BIP (B1c + B2)	28956-28977+ 29028-29011	GCTCCTTCAACTTTTGGGACGCTagtagccggcgcaatt
LF	28906-28891	cggaatgggagtgctg
LB	28978-29000	GGAACCCTAACATGATTCAGCT

大文字はsense鎖、小文字はantisense鎖を示す

図2. MERS-CoV RT-LAMPプライマーセット

性であった場合に感染研において確定検査をすることとされている。だが、韓国での流行以降、当面の間は各自自治体と感染研の両方で同時に並行して検査を行うことになっている[参照: 健感発0918第6号 (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000098097.pdf>)]。

ウイルス検査の成功については検体採取が重要である旨が報告されている。DrostenらによってMERS-CoV感染患者におけるウイルス動態が詳細に報告されているが³⁾、この報告によると、下部気道においては 10^6 コピー/mlに達するウイルス量が存在しているのに対し、口腔咽頭では 5×10^3 コピー/mlのウイルスしか存在していなかったとある。このような研究結果を受け、WHOからも下部気道からの検体採取を強く薦めている⁴⁾。具体的には喀痰、気管吸引物、気管支肺胞洗浄液などである。しかしながら、鼻咽頭ぬぐい液等の上気道検体しか用い得ないことも多く、喀痰が採取できる場合もあるが多くはない。

2014(平成26)年7月18日にWHOより出された症例定義ガイダンス⁵⁾により、MERS陽性とするためには、少なくとも2つの異なる遺伝子ターゲットによって陽性となることが必要とされたため、上記のupEおよびORF1aのセットに加え、RT-LAMP法による検出法の開発を行った。3つの方法のうち、2つで陽性となれば陽性と判定できるようになり、検査の信頼性が増した。

RT-LAMP法によるMERSコロナウイルス検出について

LAMP法は納富らによって開発された遺伝子増幅方法であり、6つの標的遺伝子配列から設定された4種のプライマーとDNAポリメラーゼを用い、単一温度にて目的の遺伝子配列を増幅する方法である⁶⁾。逆転写反応を組み合わせることでRNAも増幅することができ、さらに2種のloopプライマーを加えることで反応性を高めることもできる。反応のためのキットは市販されている。

本法の利点は、単一の温度による培養で核酸増幅を行えるため複雑な温度管理を必要としないこと、30分ほどの短時間で十分な増幅が得られること、リアルタイムモニタリングを行うことも可能であるが、エンドポイントによる判定も可能であり、特別な機器がなくとも利用可能である、という点があげられる。ウイル

ス、細菌を問わず、これまで数多くの病原体についてLAMP法による検出方法の論文が報告されている。我々は本法の簡便性に注目し、栄研化学らと共同で、MERSコロナウイルスのRT-LAMP法による検出方法を開発した⁷⁾。プライマーはMERS-CoVのN蛋白質遺伝子領域を標的としており、配列は図2に示すとおりである。反応温度65°Cで反応時間は30分で済む。ウイルスの検出感度はWHOスタンダードのupE、ORF1aプローブを用いたリアルタイムRT-PCRとほぼ同等の性能を示した。しかし、RT-LAMPは30分の反応時間で結果が出るため、同時に試験を開始すると、リアルタイムRT-PCRに先駆けて結果が判明する。したがってRT-LAMP法を1次スクリーニングに用いることが可能であれば、検査時間の短縮を行うことができ、MERS検査に係わる全国の担当者の負担を軽減できる可能性が示されている。

参考文献

- 1) Corman VM, *et al.*, Euro Surveill. 2012; 17 (39): pii: 20285
- 2) Corman VM, *et al.*, Euro Surveill. 2012; 17 (49): pii: 20334
- 3) Drosten C, *et al.*, Lancet Infect Dis 17: doi: 10.1016/S1473-3099 (13) 70154-3, 2013
- 4) WHO, Technical guidance-surveillance and investigation, Interim surveillance recommendations for human infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/InterimRevisedSurveillanceRecommendations_nCoVInfection_27Jun13.pdf
- 5) WHO, Global Alert and Response, Revised interim case definition for reporting to WHO - Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/index.html
- 6) Notomi T, *et al.*, Nucleic Acid Res 28 (12): e63, 2000
- 7) Shirato K, *et al.*, Virology J 11: 139, 2014

国立感染症研究所ウイルス第三部 白戸憲也

＜特集関連情報＞

MERS 治療研究班の状況

1. 研究とその背景・目的

中東呼吸器症候群 (MERS) は2012年に報告された新規コロナウイルスによる感染症であり、以後中東でサウジアラビアを中心に流行が継続しており、2015 (平成27) 年には韓国で1例の輸入例を発端とした医療機関中心のアウトブレイクが発生している¹⁾。MERSの臨床像・診断法・治療法、および感染防止対策は世界的にみても知見の蓄積が不十分であり、加えて本邦では未経験の疾患である。韓国の事例からは、本邦でMERSが発生し拡散すれば、国民の健康の脅威となるのみならず国家危機管理上の問題となることが予想される。また、これまで得られた知見の多くは中東諸国からのものであり、アジアからの情報および先進国での知見も限られている。これは日本での対策を考える上で欠けている情報であり、研究事業にて収集していくべきものである。

よって本邦におけるMERS対策のための知見を集積し、その成果を日本国内で広く共有するための研究事業が必要である。そこで2015年度より厚生労働科学研究費研究「中東呼吸器症候群 (MERS) 等の新興再興呼吸器感染症への臨床対応法開発のための研究 (H27-新興行政-指定-006)」が開始された。

本邦ではMERS診療に関する診療指針はいまだ取りまとめられていないため、本研究で得られるMERSの診療に必要な知見と指針が、直接施策上の参考資料として使用可能である。また、MERSの感染防止対策についてはこれまで国内指針が定められ²⁾、日本環境感染学会によるMERS感染予防のための暫定的ガイドランス (2015年6月25日版)³⁾が作成されているが、研究の知見はMERSに関する感染防止対策の指針のさらなる検討に用いられる。また、本邦でのMERS診療は特定・一種・二種感染症指定医療機関で行われるが、本研究で得られる診療指針・感染防止対策指針は前述の感染症指定医療機関での体制構築を促進する。加えて、前線でMERS疑似症患者を最初に発見する可能性のある一般医療機関に対しても、新興再興呼吸器感染症対策の共通指針を提示することが可能である。また、MERS診療を担当する本邦の医療機関に対して、医療機関の要請に応じて国立国際医療研究センターから専門家が派遣されることとなっており、その派遣活動は本研究の直接の活動として行われる。

また、今後もMERSに類似した新興再興呼吸器感染症の発生が予測されるが、同じ呼吸器感染症であればMERS研究で蓄積された知見が診療体制構築に応用可能であり、可能な限り共通の指針として将来応用可能な形で成果を取りまとめる。

本研究では以下の5点を最終成果とする。

①MERSの診療に必要な知見を集積し指針を作成する。

②MERSの感染防止対策に資する知見を集積し指針を作成する。

③本邦のMERS診療体制構築 (一般医療機関・感染症指定医療機関) を促進する。

④MERS診療を担当する本邦の医療者に診療および感染防止対策上の直接の支援を行う。

⑤MERS対策の知見を、今後対応が必要な新興再興呼吸器感染症への対処法に一般化させる。

初年度に、現状でのエビデンスを基にMERSの診療および感染防止対策の指針を取りまとめる。この情報は国立国際医療研究センターのウェブサイトの日英両言語での公開を行う。加えて韓国等の発生国の状況について、診療内容および感染防止対策について調査を行う。さらに、MERS患者を受け入れる感染症指定医療機関から専門家派遣の要請があれば、国立国際医療研究センターから専門家の派遣を行う。2年目には、新たに集積したエビデンスと韓国等の発生国での調査結果を基に、診療および感染防止対策の指針を改訂する。また、感染症指定医療機関への専門家派遣を継続する。

2. 研究の詳細

(ア)韓国等への訪問調査

初年度：韓国でMERS診療にあたった医療機関に臨床医・感染対策専門看護師・疫学者等でチームを編成して訪問し、診療内容および感染防止対策について調査を行う。

(イ)感染防止対策の指針作成

韓国での調査結果を踏まえてMERS感染防止対策マニュアルの作成を行う。特に感染症指定医療機関ばかりでなく、MERS患者を最初に診る可能性のある一般の診療機関向けにも対策を立案し提示する。

(ウ)診断・治療の指針作成

国内の他研究班との情報交換や調整も行いつつ、本邦のMERSの診療指針をまとめる。特に感染性を有する患者に適切な集中治療を行う方法について具体的に取りまとめる。まずはMERSの指針を作成し、最終的には他の新興再興呼吸器感染症一般に通じる指針にとりまとめていく。

(エ)MERS治療研究

まずは既存のエビデンスをもとに、日本国内で承認されている薬剤を適応外使用する形での臨床研究体制を整備する。具体的には候補薬剤を既存のエビデンスをもとに選択し、プロトコルの作成まですすめる。並行して使用可能な未承認薬を探索し、有事に使用可能となる体制作りを行う。これにはプロトコルのひな形作成、緊急使用時の諸手続の整理などが含まれる。

(オ)医療体制の技術的検討

MERSは感染症法に基づく二類感染症であるため、

特定・一種感染症指定医療機関だけでなく、二種指定医療機関でも診療が行われる。本研究班では特に、集中治療を安全に高い質で行うために必要とされる医療の内容についての技術的検討を行う。

(カ)患者発生時の専門家派遣

感染症指定医療機関から専門家派遣の要請があれば、国立国際医療研究センターから専門家の派遣を行う。この場合派遣された専門家は、依頼元医療機関に対する助言を行う。また、国立感染症研究所感染症疫学センターの調査にも要請があれば協力する。

引用文献：

- 1) 中東呼吸器症候群 (MERS) のリスクアセスメント (2015年6月4日現在)
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/2186-disease-based/alphabet/hcov-emc/idsc/5703-mers-riskassessment-20150604.html>
- 2) 中東呼吸器症候群 (MERS) ・鳥インフルエンザ (H7N9) に対する院内感染対策 (2014年7月25日)
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/2186-disease-based/alphabet/hcov-emc/idsc/4853-mers-h7-hi.html>
(2015年1月5日にアクセス)
- 3) MERS感染予防のための暫定的ガイドランス (2015年6月25日版)
http://www.kankyokansen.org/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/iinkai/uid000001_323031352D30362D32355F6D6572732E706466

国立国際医療研究センター
国際感染症センター 大曲貴夫

<特集関連情報>

中東呼吸器症候群への国内対応の概要

はじめに

中東呼吸器症候群 (MERS) は、2012 (平成24) 年9月に報告されて以来、中東を中心に感染例の報告が持続している新興ウイルス感染症である。厚生労働省では、平成24年9月より、新種のコロナウイルス感染症として、都道府県等の衛生主管部局長に対して疑いのある患者の情報提供を求めてきた。

2014 (平成26) 年4月以降、中東諸国における感染者が急速に増加するとともに、輸入症例が世界各地において報告され、日本国内においても患者が発生する可能性が高まっていることから、平成26年7月には、MERSを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 (感染症法) における指定感染症および検疫法における検疫感染症として定め、国内で患者が発生した場合に備え、当該患者に対して適切な医療を提供する体制や検疫体制を整備してきた。なお、平成26年11

月、感染症法が改正されたことにより、2015 (平成27) 年1月21日よりMERSは二類感染症に指定されている。

世界保健機関によれば、平成27年12月4日時点で、報告患者数1,621名 (うち、少なくとも584名死亡) が報告されているが、これまでにMERSの確定患者は国内で報告されていない。

韓国における中東呼吸器症候群の発生を受けた対応

平成27年5月11日に韓国においてMERSの輸入症例が発生した。患者に流行地で患者や感染動物等との明らかな接触歴がなかったこと等から診断が遅れたことおよび医療機関における院内感染対策の不徹底等から、当該輸入症例を起点として、医療従事者や同じ病棟の患者やその家族に二次感染が多数発生した。

この事例を踏まえ、厚生労働省では、同年6月1日、あらためて院内感染対策を徹底すること、MERSへの感染が疑われる患者の発生に関し迅速な情報共有を行うこと等について、都道府県等の衛生主管部局長宛に協力を要請した。

6月4日には、国内でMERSへの感染が疑われる患者が発生した場合に、行政検査、患者搬送や入院措置等の対応が迅速に行えるよう、医師が症状や接触歴等からMERSが疑われると判断した場合には、検査結果を待たずに疑似症患者として取り扱うことができること等の対応を示した。また、検疫対策について、韓国に滞在後入国する者に対し、必要に応じて、検疫法に基づく診察、検体採取、PCR検査を実施すること、14日以内に、MERSが疑われる患者を診察、看護もしくは介護していた者、MERSが疑われる患者と同居していた者またはMERSが疑われる患者の気道分泌物もしくは体液等の汚染物質に直接接触した者であって、発熱等の症状のない者について、検疫法に基づく健康監視として、最大14日間、体温その他の健康状態について報告を求めること、機内アナウンス、ポスター、検疫官による呼びかけ、リーフレット配布等により情報提供するよう努めること等について、各検疫所長宛に通知した。

6月10日、国内でMERSへの感染が疑われる患者が発生した場合、当該患者との接触状況等に応じて、入院措置等の対応を行うこととした (次ページ表)。また、積極的疫学調査を迅速に効率的に行えるよう、『中東呼吸器症候群 (MERS) に対する積極的疫学調査実施要領 (暫定版)』 (国立感染症研究所作成) を都道府県等の衛生主管部局長宛に周知するとともに、地方衛生研究所での検査と並行して国立感染症研究所へも検体を送付することや地方衛生研究所のPCR検査結果が陽性だった時点で患者情報等を公表して検査を行うこととした。さらに、患者への医療提供について、患者の負担および感染拡大リスクを軽減するため、原則として当該患者が発生した都道府県内において入院医療

表. 国内でMERS患者に接触した者への対応について

接触状況	考えられる対象者	対応
1. MERS患者に接触した者等で「疑似症」の要件に該当する者:		
「中東呼吸器症候群 (MERS) の国内発生時の対応について」(平成 27 年 9 月 18 日健感 0918 第 6 号)における「MERS 疑似症患者の定義」のいずれかに該当する者		入院措置
2. MERS 患者に発病日以降に接触した者等で「疑似症」の要件に該当しない者:		
濃厚接触者	i. 世帯内接触者: 症例と同一住所に居住する者 ii. 医療関係者等: 個人防護具を装着しなかった又は正しく着用しないなど、必要な感染予防策(※1)なしで、症例の診察、処置、搬送等に直接関わった医療関係者や搬送担当者 iii. 汚染物質の接触者: 症例由来の体液、分泌物(痰など(汗を除く))などに、必要な感染予防策なしで接触した者等。 iv. その他: 手で触れること又は対面で会話することが可能な距離(目安として2メートル)で、必要な感染予防策なしで、症例と接触があった者等。	健康観察(※2)及び外出自粛要請(※3) 必要に応じ、健康診断の受診勧告(※4)
その他接触者(※5)	i. 症例が発病した日以降に症例と同じ病棟に滞在する等空間を共有する接触があったもののうち、濃厚接触者の定義に該当しないもの ii. 必要な感染予防策をした上で確定例や確定例由来の検体と接触した医療関係者や搬送担当者等	健康観察(※2)

(※1) 必要な感染予防策: 手指衛生を行う、手袋、サージカルマスク(又はN95マスク)、眼の防護具(フェイスシールドやゴーグル)、ガウンを装着することが望ましいが、2メートル以内近づかない、侵襲的な処置をしない等のリスクが少ない状況では、眼の防護具やガウンは必須ではない。

(※2) 毎日2回、体温、症状の有無等を都道府県等に報告。

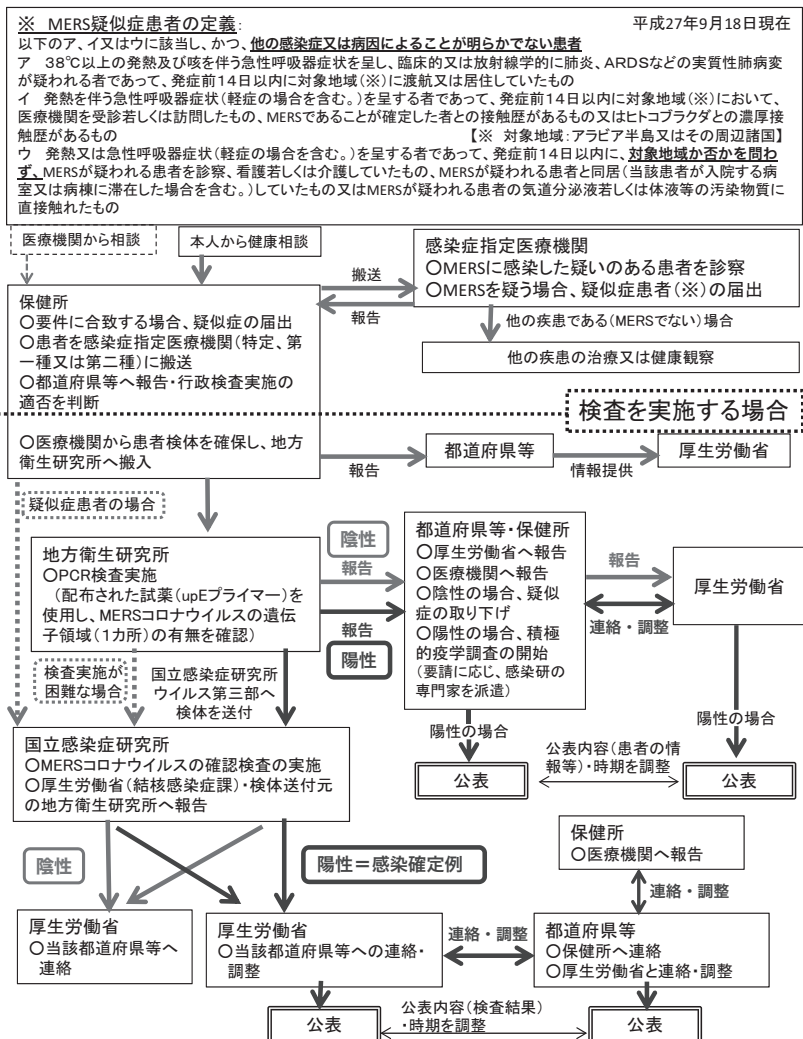
(※3) 接触状況、接触者の生活状況(MERSのハイリスク者との接点があるかどうか)等を勘案し、全く自宅から外出しない、公共交通機関を利用しない、不特定多数が利用する場所へ出入りしない、勤務先に出社等しない、学校に登校しない、診療に従事しない、等のうち適切な措置を要請。

(※4) 発熱を伴わない急性呼吸器症状を呈する場合等に、健康診断を実施し、「疑似症」に該当するか否かを早期に判断。

(※5) 確定例が発病後、公共交通機関等、不特定多数者が利用する施設の利用があった場合は、その症状や、状況等を検討した上で、メディア等を使った接触者探知を行う必要があるかどうかを検討する。

参考: 別添 国立感染症研究所「中東呼吸器症候群(MERS)に対する積極的疫学調査実施要領(暫定版)」(平成27年6月10日改訂)

図. 中東呼吸器症候群(MERS)疑い患者が発生した場合の自治体向け暫定的対応フロー【当富】



体制が完結するよう、あらかじめ入院医療機関を確保することや、医療機関内での二次感染のリスクを最小限に抑えるため、原則として、陰圧制御可能な病室に入院させること等について、協力を要請した。

7月5日に報告された患者を最後に韓国において新規患者が報告されず、日本への感染拡大の懸念が極めて低くなったと考えられることから、9月18日、検疫対応については韓国に滞在後入国する者に対する対応を取りやめた。また、国内発生時の関係者の対応について改めて示した(前ページ図)。

中東呼吸器症候群 (MERS) 対策に関する専門家会議

MERS への感染が疑われる患者の発生時における患者の入院措置や、積極的疫学調査等の対応を迅速に実施できるよう、都道府県等の衛生主管部局や MERS の患者の治療に当たる医師等に対して助言等を行うため、MERS 対策に関する専門家による検討会議(以下「会議」という。)を設置し、第1回を6月9日に、第2回を7月17日に開催した。

第1回会議においては、国内で MERS 確定患者に接触した者への対応について、接触者のうち、疑似症の要件に該当する者については、入院措置を行うこと、疑似症の要件に該当しない者については、接触の程度に応じて、健康観察、外出自粛要請等の協力を求めること、患者を受け入れるに当たっては陰圧制御可能な病室が望ましいこと、当面の間、地方衛生研究所での検査結果で陽性が出た場合、患者の発生について公表すること等について取りまとめられた。

第2回会議においては、MERS の治療について、有効性や安全性が確立された治療法は存在しないが、先行研究の報告では有用性が示唆されるものもあることから、そのような国内未承認または適応外の治療法のうち、検討が必要と考えられる治療法について、対象患者の要件や具体的な投与方法等について検討することを目的とした研究を実施すること等について取りまとめられた。現在、平成27年度新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「中東呼吸器症候群 (MERS) 等の新興再興呼吸器感染症への臨床対応法開発のための研究」(研究代表者: 国立国際医療研究センター・大曲貴夫)において実施している(本号11ページ参照)。

都道府県における MERS RT-LAMP 法の試用

感染が疑われる患者の早期診断への応用が期待できることから、国立研究開発法人日本医療研究開発機構新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「感染症の診断機能向上のための研究」(研究開発代表者: 国立感染症研究所・影山 努)(以下、委託研究)の一環として、RT-LAMP 法の試用を行うこととし、都道府県等の衛生主管部局長宛に協力を要請した。

おわりに

7月28日に韓国政府により同国における MERS 流行の終息が宣言され、以降新規患者の報告も認められていないが、中東においては継続的に患者が報告されている。厚生労働省は引き続き情報の収集に努めるとともに、迅速かつ的確な情報提供、水際対策、医療提供体制の整備等に万全を期していく。

厚生労働省健康局結核感染症課

<特集関連情報>

数理モデルを用いた MERS 輸入後の二次感染発生リスクの推定

2015年5~7月の大韓民国(韓国)における中東呼吸器症候群(MERS)の集団感染は、次の2点において日本の MERS 流行対応の必要性を強く認識すべきものであった。1点目として、これまで欧州諸国を中心に輸入感染者の診断が報告されたが、中東での曝露に抜本的対策が講じられない状況が続いており、日本を含むアジア諸国においても十分に高い輸入リスクと向き合うことが必要となった。2点目として、MERS 伝播は異質性が高く、輸入感染者の接触が十分に追跡されないまま経過すると、韓国相当の規模の集団発生が起こるリスクが十分にあることが挙げられる。本稿では、上記2番目に関連して、輸入感染者が二次感染者を生み出すリスクおよびさらなる感染世代を生み出すリスクについて確率過程モデルを利用して推定した原著研究¹⁾の方法と結果に関して概説する。二次感染リスクに加え、同モデルを利用することによって輸入感染者の侵入1回あたりに期待されるクラスタサイズ(集団発生時の感染者総数)について検討した。

観察データ

研究時点に相当する2015年6月時点までに認められた全世界での36回の輸入イベントに関する2種類の観察データを利用した。一方が輸入1回毎の総感染者数データ(次ページ図A)であり、他方が(類似の情報ではあるが)輸入1回ごとの総感染世代数データである。これら観察データを確率モデルで取り扱うため、一つひとつの輸入イベントはランダムな事象であると想定した。

数理モデル

MERS の二次感染イベントは、原因病原体が同じコロナウイルスである重症急性呼吸器症候群(SARS)と2つの点で疫学的に共通している。1つは、どちらの感染症も重症化した時に二次感染が発生しやすい(例:肺炎の状態が進行したとき)。同特徴のため、二次感染が医療機関で発生しやすい。2つ目は、どちらも1人の感染者あたりが生み出す二次感染者数にバラつきが大きいことである。ほとんどの感染者は二次感染者を生み出さないか、二次感染が起こっても二次感染者数は

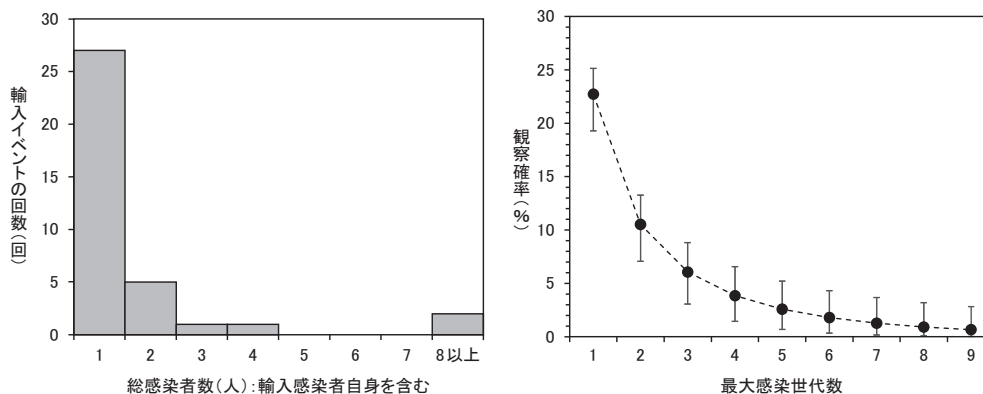


図. MERS輸入イベント時の二次感染リスクの推定

A(左図): 観察された全36回の輸入イベント時の総感染者数の分布
 B(右図): 各感染世代の観察確率

数人程度で済む。しかし、一部の感染者だけが他と比較して非常に数多くの二次感染者を生み出すスーパーブレダクターとなる。

以下、二次感染者数のバラつきを捉えつつ数理モデル化を実施した。1人の感染者あたりが生み出す二次感染者数の平均値を R_0 (基本再生産数) と記述する。二次感染のバラつきが大きい場合、少なくとも平均値 R_0 の次に重要な基本統計量である分散を加味することが必要であることを示唆する。たとえば、1人の感染者あたりが生み出す二次感染者数 x をバラつきが大きい負の二項分布で十分に捉えられるものと想定すると、バラつきを与える変動パラメータ k を利用して、以下のように二次感染現象をモデル化することができる²⁾。

$$\Pr(X=x) = \frac{\Gamma(k+x)}{x!\Gamma(k)} \left(\frac{R_0}{R_0+k}\right)^x \left(1+\frac{R_0}{k}\right)^{-k} \quad (1)$$

k が 0 に近ければ近いほど分散が大きく、裾の長い分布となる。 k が 1 のとき、(1) 式は幾何分布と同じであり、 k が無限大のとき式 (1) はポアソン分布である。

この式では図 A の観察データに基づくパラメータ R_0 や k の推定を実施することができない。(1) 式に基づく分岐過程を用いて確率母関数を記述し、その微分を解くことで1人の輸入感染者が侵入した際に期待される総感染者数 (図 A に相当する確率分布) が次のように導かれる。

$$\Pr(Y=y) = \frac{\prod_{j=0}^{y-2} \binom{j+y}{k}}{y!} \left(\frac{k}{R_0+k}\right)^{ky} \left(\frac{R_0k}{R_0+k}\right)^{y-1} \quad (2)$$

同様に、期待される感染世代数の確率分布も解析的に導かれ、最尤推定法を用いることでパラメータ推定を実施した。

結果

全36の輸入イベントのみを対象に推定を実施する

と、 R_0 および k は 0.75 [95% 信頼区間 (CI): 0.54-1.09] と 0.14 (95% CI: 0.06-0.32) と推定された。全36イベントのうち13回は中東地域でみられたので、それを除く全23回のイベントのみを対象に推定を実施したところ、0.81 (95% CI: 0.49-1.46) と 0.07 (95% CI: 0.02-0.21) と推定され、全36回を分析した際と比較して有意に異なる結果はみられなかった。

図 B に二次感染リスクの分布を示す。これらは全36回のイベントに基づく推定値を利用して計算した。二次感染は 22.7% (95% CI: 19.3-25.1) の確率で発生すると考えられた。同パラメータを利用して分岐過程モデルで伝播の再現を実施すると、三次感染、四次感染、五次感染者が発生する確率は 10.5%, 6.1%, 3.9% と推定された。多くの輸入イベントは、二次感染無し、あるいはごく少数のクラスターに留まると考えられるが、総感染者数 8 人以上となる確率は 10.9% (95% CI: 7.6-13.6) と推定された。

考察

MERS の感染性は必ずしも高くなく、本研究で推定された R_0 も十分に 1 より小さかった。しかし、同感染症の流行は、二次感染者数のバラつきが大きいことによって特徴づけられ、変動パラメータ k の値が小さいことも明らかとなった。つまり、MERS は不確実性が高い感染症であり、感染性が低いという事実は変わらない一方、韓国で認められた程度の大きなクラスターが発生するリスクは常にあることを念頭に置いてリスクアセスメントや流行対策の構築を進めることが望ましいと示唆された。

参考文献

- 1) Nishiura H, *et al.*, Euro Surveill. 2015; 20 (27): pii=21181
- 2) Nishiura H, *et al.*, J Theor Biol 294: 48-55, 2012
 東京大学大学院医学系研究科 西浦 博

<特集関連情報>

WHOによるMERSに関する国際保健規則の緊急委員会声明の第1回から第10回までの変遷

I. 背景と概要：国際保健規則 (IHR) 緊急委員会
世界規模での感染症対策に関わる規範として、IHR

(2005) が2005年に世界保健機関 (WHO) 加盟国により採択された。IHRに基づく対応として、国際的な公衆衛生上の脅威となりうるあらゆる事象がWHOへの報告対象となり、これらの事象の国際的な伝播を最大限防止するようWHOが自身やその加盟国に働きかける。

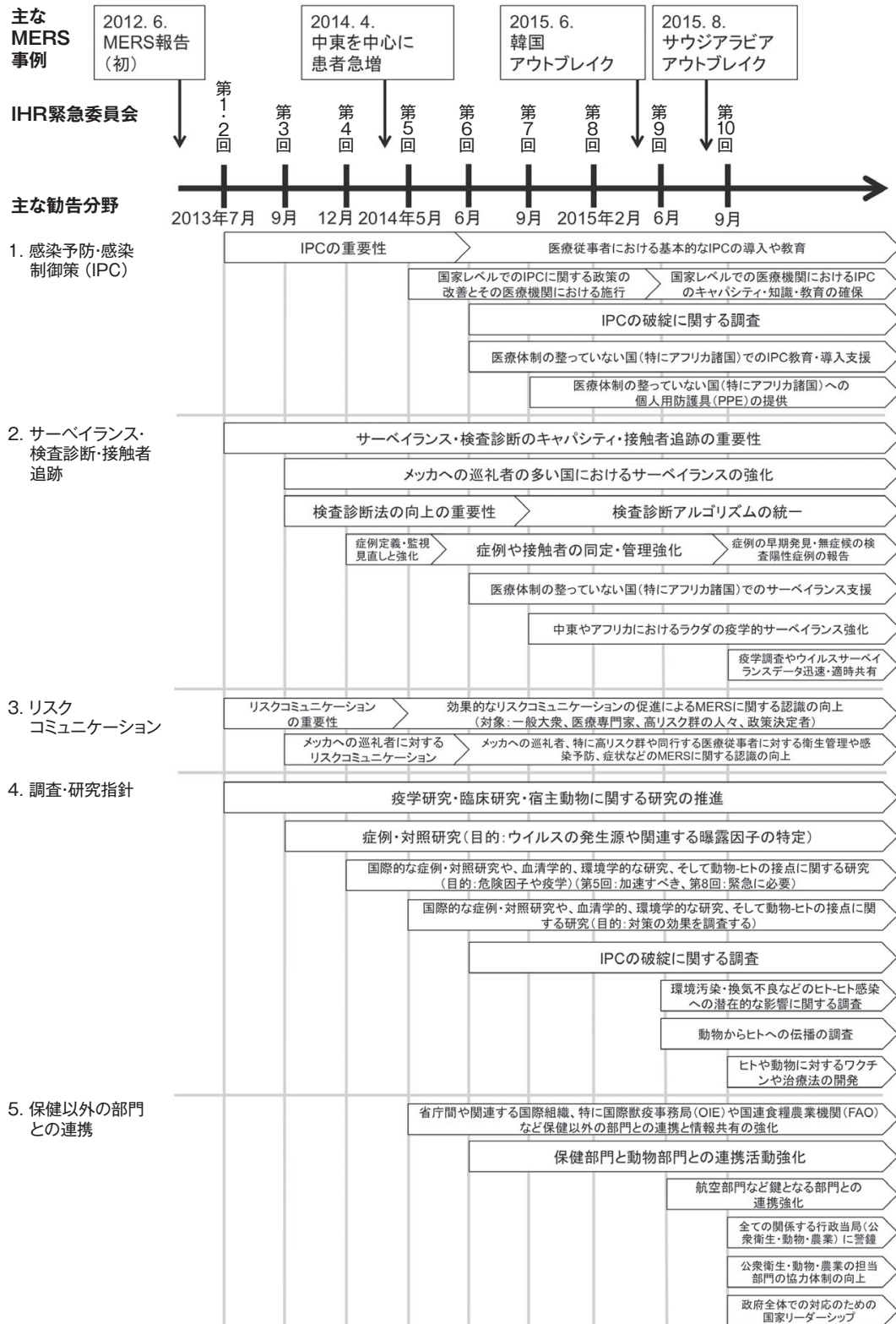


図. MERSに関するIHR緊急委員会声明における勧告の分野別変遷

IHR 緊急委員会は、報告された事象が「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態 (PHEIC)」に該当するかを検討し、その事象に関して加盟国が実施すべき暫定的勧告を決定する委員会である。疾病管理やウイルス学、ワクチン開発、感染症疫学などの専門家等で構成されており、WHO 事務局長に対して提言する。この提言に基づき、委員会の開催後には、暫定的勧告を含む緊急委員会声明が公開される。

中東呼吸器症候群 (MERS) に関しても、2012年6月の報告以降、PHEIC となりうる事象として定期的に WHO に報告されていた。このため、2013年7月に WHO 事務局長は緊急委員会を召集し、専門家の意見を求めた。

II. MERS に関する IHR 緊急委員会声明の第 1 回から第 10 回までの総括

MERS に関する IHR 緊急委員会は、2015年10月までに計10回召集されてきた。その10回すべてで PHEIC に該当しないとの声明が出されている。また、渡航や貿易の制限、入国時の別途審査に関しても、現時点では必要ないとされている。

第 1 回の声明時には MERS に関する知見が乏しく、勧告が含まれたのは第 2 回からであった。新たなアウトブレイクが各国で発生し、知見が集積する中で、声明で示される勧告も徐々に具体的なものとなった。さらに、2014年4月に中東や他の地域で症例が急増した際には、WHO とその加盟国に対する勧告レベルを第 4 回までの「考慮するよう提言する」から、第 5 回の「直ちに対応するように強く促す」に引き上げた。また、第 9 回緊急委員会は、韓国でのアウトブレイクに焦点を当てた異例なものであった。

III. MERS に関する IHR 緊急委員会声明における勧告の分野別変遷

10 回の委員会声明の変遷を、暫定的勧告を中心に 5 つの主な分野について振り返った (前ページ図)。

1. 感染予防・感染制御策 (IPC)

勧告初回の第 2 回から、MERS 対策における感染予防・感染制御策の重要性は言及されていた。それ以降、主に (1) 国家レベルでの対策、(2) IPC の破綻に関する調査、(3) 医療体制の整っていない国への IPC 教育・導入支援、という 3 事項に関する勧告がなされた。

2. サーベイランス・検査診断・接触者追跡

サーベイランス、検査と接触者追跡の改善に関しては、第 2 回で大まかに言及されていた。10 回を通して (1) メッカへの巡礼者におけるサーベイランス、(2) 検査診断の改善、(3) 症例・接触者の早期同定・適切な管理、(4) 医療体制の整っていない国でのサーベイランス支援、(5) ラクダの疫学的サーベイランス、(6) 情報の迅速・適時共有、という 6 項目に主眼が置かれていた。特に、第 10 回においては、無症候の検査陽性

症例の報告が必要であるが、十分になされていないと指摘した。

3. リスクコミュニケーション

リスクコミュニケーションの重要性も早期から強調され、(1) 一般大衆、医療専門家、高リスク群の人々、政策決定者における MERS に関する認識の向上、(2) メッカの巡礼者に対する特化したリスクコミュニケーション、という 2 項目について言及された。

4. 調査・研究指針

研究指針に関しては、(1) 疫学研究、(2) 臨床研究、(3) 宿主動物に関する研究、という 3 本柱は変わらないが、勧告を重ねることにより具体的に必要とされる研究テーマが示されるようになった。特筆すべきは、第 10 回で「人や動物に対するワクチンや治療法の開発」という勧告が加わったことである。

5. 保健以外の部門との連携

ラクダにおけるウイルスの存在が示されたため、第 5 回で初めて、保健以外の部門との連携と情報共有の強化が求められた。さらに回を重ねると、連携活動強化という具体的なアクションが求められるようになり、国家公衆衛生、動物および農業を中心に様々な行政当局に MERS の公衆衛生上のリスクの継続性と重大性を警鐘すべきとした上で、これら当局の担当部門が協力体制を向上させることを求めた。そのためにも、国家的なリーダーシップが、柔軟、効率的かつ強調性の取れた政府全体での対応のために重要であると強調した。

参考文献

IHR Emergency Committee concerning Middle East respiratory syndrome coronavirus, WHO
http://www.who.int/ihr/ihr_ec_2013/en/

国立感染症研究所

感染症疫学センター 新城雄士 有馬雄三
 実地疫学専門家養成コース 渡邊愛可

<速報>

エンテロウイルス D68 型の再出現と系統樹解析 (2010～2015年) — 大阪市

エンテロウイルス D68 型 (EV-D68) は、1962年に米国で呼吸器感染症の小児から初めて検出された¹⁾。日本では、2010年に呼吸器感染症患者から EV-D68 の急激な検出増加が認められ、検出ウイルス株の分子疫学解析が報告された (大阪市、山形県)^{2,3)}。一方、喘息発作を誘発する可能性が山口県から、麻痺症例からの検出が広島県から報告されている^{4,5)}。2015年9月には、国内での EV-D68 の再流行の兆しが報告された^{6,7)}。

大阪市では、2010年の流行以降、2013、2015年を中心に、EV-D68 の再出現を認めた (次ページ図)。今回、

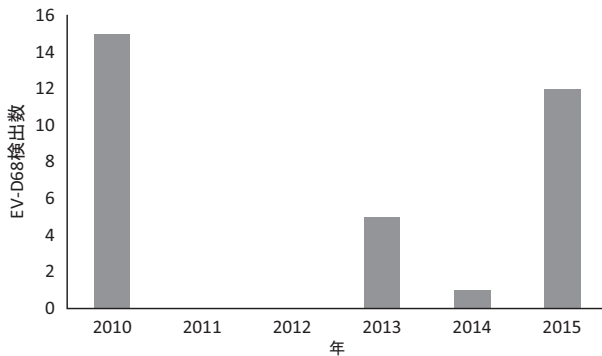


図. 大阪市におけるEV-D68検出数の推移
(2010年1月～2015年9月)

検出ウイルス株の分子疫学解析を行ったので報告する。

2010年の流行以降、感染症発生動向調査におけるウイルス検査・後方視的検索を行うとともに、2015年4月からは、大阪市内の小児科3医療機関と新たに連携し、乳幼児呼吸器感染症検体中のウイルス動向を調査した。

その結果、2013年5例（呼吸器感染症4例、急性弛緩性麻痺・下痢1例）、2014年1例（呼吸器感染症）、2015年（～9月末）12例（呼吸器感染症11例、発疹1例）がEV-D68陽性であった。2015年の月別検出数は、7月2例、8月4例、9月6例であり、夏季後半に検出増加傾向が認められた。患者は、すべて10歳未満の乳幼児・小児で、呼吸器感染症の主症状は下気道炎であった。

検出ウイルス株の一部について、viral protein 1 (VP1) 領域 (319塩基) を用いた系統樹解析を行った結果、2010年、2013年、2014～2015年検出株は、それぞれ、Clade C, A, Bに分類された⁸⁾ (図2: <http://www.nih.gov/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.36/graph/pf43012.gif> 参照)。EV-D68の3つの遺伝系統は、中和抗体価の解析からそれぞれ抗原性が異なることが示唆されている⁹⁾。大阪市という限定された地域で、2010年、2013年、2014～2015年に異なるCladeのEV-D68が検出されたことは、各Cladeの抗原性の違いや、過去に流行したCladeのウイルス株に対する集団免疫が影響しているのかもしれない。

大阪市において、Clade Bに属するEV-D68株の検出は、2014年以降であることから、2014～2015年は海外あるいは近隣から侵入したClade Bに属するEV-D68株が市内で感染拡大した可能性が考えられた。

2013～2014年の米国、欧州で報告された急性弛緩性麻痺、脊髄炎症例由来のEV-D68株はClade Bに属する¹⁰⁻¹²⁾。国内においても米国、欧州と同様に急性弛緩性麻痺、脊髄炎症例の増加に結びつく可能性があることから注意が必要である。一方、EV-D68が急性弛緩性麻痺、脊髄炎の直接の原因であることを証明した報告は現在までにない。EV-D68の発生動向の把握、病

態との関連を明らかにするためにも、今後の疫学情報の蓄積、検出ウイルス株の分子疫学解析は、重要であると考えられた。

参考文献

- 1) Schieble JH, *et al.*, Am J Epidemiol 85: 297-310, 1967
- 2) Kaida A, *et al.*, Emerg Infect Dis 17: 1494-1497, 2011
- 3) Ikeda T, *et al.*, Microbiol Immunol 56: 139-143, 2012
- 4) Hasegawa S, *et al.*, Allergy 66: 1618-1620, 2011
- 5) 島津幸枝, 他, IASR 35: 295-296, 2014
- 6) 伊藤健太, 他, IASR 36: 193-195, 2015
- 7) 豊福悦史, 他, IASR 36: 226-227, 2015
- 8) Tokarz R, *et al.*, J Gen Virol 93: 1952-1958, 2012
- 9) Imamura T, *et al.*, J Virol 88: 2374-2384, 2014
- 10) Greninger AL, *et al.*, Lancet Infect Dis 15: 671-682, 2015
- 11) Pfeiffer HC, *et al.*, Euro Surveill. 2015; 20 (10): pii=21062
- 12) Lang M, *et al.*, Euro Surveill. 2014; 19 (44): pii=20952

大阪市立環境科学研究所

改田 厚 入谷展弘 山元誠司 上林大起

平井有紀 西尾孝之 久保英幸

大阪市立総合医療センター

外川正生 天羽清子

中野こども病院 圀府寺 美

大阪警察病院 西垣敏紀

愛染橋病院 塩見正司

あさいこどもクリニック 浅井定三郎

国立感染症研究所インフルエンザウイルス

研究センター 影山 努

大阪市保健所

伯井紀隆 森 宏美 西 貴美 安井典子

榎田晴美 細井舞子 青木理恵 坂本徳裕

廣川秀徹 半羽宏之 松本健二 吉村高尚

<速報>

気管支喘息発作の急増とエンテロウイルスD68型陽性——鶴岡市

当院では2015年9月に上気道炎症状に伴う喘息発作の患者が急増し、入院患者数は例年の6.5倍であった。次ページ図は2011～2014年に「喘息性気管支炎」、「気管支喘息発作」、「気管支喘息重積発作」のために入院した患者数の平均と2015年の上記疾患で入院した患者数を比較したものであり、2015年9月の入院患者数が著明に多いことが分かる。入院患者はいずれも気管支喘息中発作もしくは大発作であり、入院時に著明な陥

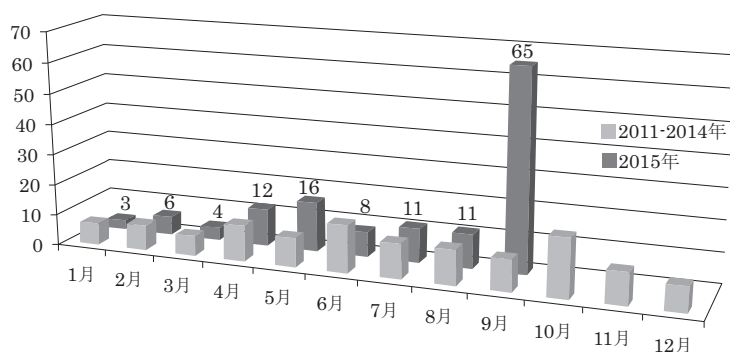


図. 2011～2014年の気管支喘息発作の入院患者数の平均と2015年の比較

没呼吸を認める場合や、プロカテロール吸入やメチルプレドニゾン点滴投与を行っていても呼吸状態が増悪する場合にはイソプロテノール持続吸入を行った。例年と比較して、入院患者全体の中でのイソプロテノール持続吸入を要する症例の割合が優位に多かった ($p < 0.01$)。

例年よりも重症化が多いことから、当院では9月に「喘息性気管支炎」、「気管支喘息発作」、「気管支喘息重症発作」のために入院した患者65名のうち28名から咽頭ぬぐい液を採取し、山形県衛生研究所でウイルス分離培養およびPCRをしていただいた。28名中10名でエンテロウイルスD68型 (EV-D68) が陽性となり、10月にも気管支喘息発作の患者で1名陽性となり、当院では合計11名で気管支喘息発作の患者にEV-D68の感染が証明された (2015年10月31日現在)。

EV-D68陽性の11名は、男児8名・女児3名で、平均年齢3.4歳、平均入院日数6.8日、ステロイド全身投与期間5.4日、イソプロテノール持続吸入導入27%であり、例年と比較してイソプロテノール持続吸入導入を要する割合が高い傾向にある結果となった。挿管を要する症例はなかったものの、例年よりも重症度が高い傾向にあった。

EV-D68陽性患者ではいずれも鼻汁・咳嗽といった症状があり、身体所見上咽頭発赤があり、典型的な急性上気道炎の診断となっており、病歴や身体所見のみからEV-D68を診断するのは困難であった。また、多くが保育園や幼稚園で急性上気道炎のシックコンタクトを認め、集団保育における感染の伝播が考えられ、米国で2014年にEV-D68が流行した際にはEV-D68感染を伴う呼吸器疾患患者の平均年齢が7歳であった¹⁾が、集団保育での流行により平均年齢が低かった可能性が考えられた。

都道府県別診断名別 EV-D68 分離・検出報告状況²⁾では、山形県にて他県よりも多数のEV-D68が検出されているものの、急性弛緩性麻痺を来した症例の報告は報告時点で無い。他県では急性弛緩性麻痺を来した症例の中にEV-D68が陽性であった症例もあり³⁾、流行株の比較が必要である。また、EV-D68は2014年に米国における呼吸器疾患の流行との関連が報告され

ており⁴⁾、米国の流行株との比較も必要である。

参考文献

- 1) Schuster JE, *et al.*, J Clin Virol, 2015
- 2) IASR, 都道府県別診断名別エンテロウイルス68分離・検出報告状況
<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data110j.pdf>
- 3) 豊福悦史ら, IASR 36: 226-227, 2015
- 4) CDC, <http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/EV-D68.html>

鶴岡市立荘内病院小児科
幾瀬 樹 丸山 馨 布施理子 坂井知倫
黒沢大樹 楡井 淳 齋藤なか 吉田 宏
山形県衛生研究所 水田克己

<速報>

喘息症状を呈する患者からのエンテロウイルスD68型 (EV-D68) の検出 — 広島市

2015年9月以降、広島市内の病原体定点医療機関から気管支喘息、喘息発作、喘息性気管支炎等の診断名で、喘息症状 (喘息様症状を含む) を呈する患者の検体についての検査依頼が極端に増加した (図1)。同時に、医療機関から今シーズンは重症の喘息症状患者が多く発生しているとの情報提供もあった。

当所では、呼吸器症状を呈する患者の咽頭ぬぐい液、鼻汁等の検体について、RSウイルス、ヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス1, 2, 3型、ヒトボカウイルス、ライノウイルス、エンテロウイルスなどを対象に、リアルタイムPCR検査を実施している。特に、9月以降、喘息症状を呈する患者からは、ライノウイルスおよびエンテロウイルス双方を検出できるリアルタイムPCR系において、陽性検体が多数認められ、さらに、両者を鑑別するコンベンショナルPCR¹⁾において、多くの検体でエンテロウイルスが陽性となった。これらの検体については、さらにCODEHOP PCR法²⁾によりVP1領域を増幅し、遺

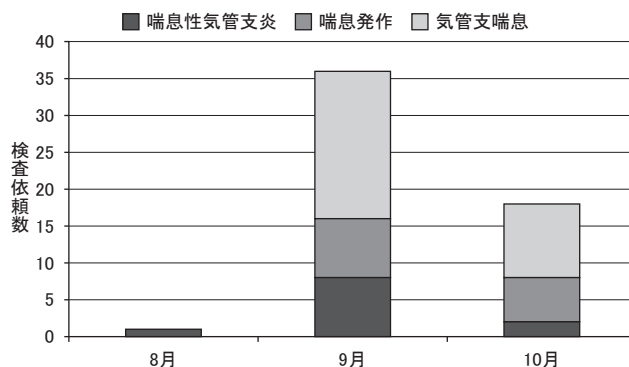


図1. 喘息症状を呈する患者についての月別検査依頼数の推移 (2015年8月～10月)

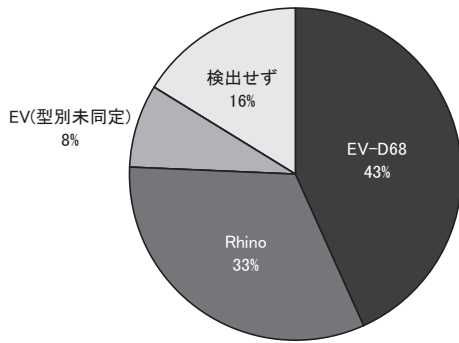


図2. 喘息症状を呈する患者37人から検出されたウイルスの内訳 (2015年8月～9月)

伝子型を調べた結果、EV-D68が多数検出された。2015年8～9月までの期間に、検査を実施した37人の喘息症状患者から検出されたウイルスの内訳を図2に示す。37人中16人(43%)からEV-D68、12人(32%)からライノウイルスが検出された。

同領域の系統樹解析の結果(図3: <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.36/graph/pf42943.gif> 参照), 9月以降に本市で検出されたEV-D68はすべて、2014年に米国での重症呼吸器疾患の大流行³⁾の原因となったEV-D68と近縁のlineage 2に属していた。なお、本市では2013年にも3株のEV-D68が検出されているが、これらはlineage 3に属する株であり、本年9月以降の流行株とは異なっていた。

広島県およびさいたま市において、EV-D68の関与が疑われるポリオ様弛緩性麻痺の症例が報告されている^{4,5)}が、現在のところ、本市においてはポリオ様弛緩性麻痺患者が発生したという報告はない。

10月中旬に入ってから、多数の喘息症状を呈する患者の検体について検査依頼があり、引き続き、重症の喘息症状を引き起こす病原体としてのEV-D68の動向に注視するとともに、EV-D68によるポリオ様弛緩性麻痺の発症との関連性についても注目したい。

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 (8): 2698-2704, 2006
- 3) CDC, Enterovirus D68
<http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/ev-d68.html>
- 4) 島津幸枝, 他, IASR 35: 295-296, 2014
- 5) 豊福悦史, 他, IASR 36: 226-227, 2015

広島市衛生研究所生物科学部
藤井慶樹 則常浩太 八島加八
山本美和子 石村勝之

<速報>

2015年秋における小児の喘息発作入院増加とエンテロウイルスD68型流行との関連——三重県津市

喘息発作は秋に好発し、原因は気圧の変化やウイルス感染の影響などが指摘されているが¹⁾、国立病院機構三重病院では2015年の9月以降、喘息発作入院症例が例年よりも著しく増加した。東京都では、エンテロウイルスD68型(以下、EV-D68と略す)が検出された重症例を含む喘息様症状の症例報告がなされていることから²⁾、今シーズンの増加の一因として、EV-D68の関与の可能性について検討した。

国立病院機構三重病院小児科における喘息発作入院症例数の推移

三重県津市における小児の夜間二次救急医療施設は当院のみであり、過去5年間の周辺地域における小児入院医療機関に大きな変化はないため、喘息発作入院数の変化は地域における重症喘息発作発症数の変化を反映している。喘息発作入院の定義は、喘鳴と呼吸困難のために入院した5か月～16歳までの小児で、気管支拡張剤吸入や副腎皮質ステロイド薬全身投与により症状の改善がみられた症例とした。RSウイルス(以下、RSVと略す)感染による細気管支炎例は除外した。図に2010年以降の各月の喘息発作入院数を示す。毎年秋には増加傾向にあるが、2015年の9月、10月は非常に増加していた。すなわち、2010～2014年の平均入院数は9月が4.2人、10月が9.0人で、2015年が9月に26人、10月に24人で、特に9月の増加が著しかった。年齢層別の入院数を比較すると、年齢分布に目立った変化はなく、全年齢層で増加していた。9～10月の入院患者の年齢中央値は2010～2014年が4歳、2015年も4歳であった。

2015年喘息入院患者の背景

2015年9月以降の喘息入院例における入院時の発作重症度は、modified pulmonary index (mPI) スコア³⁾で9.1±3.2(平均±SD)であった。治療反応性が良好であったためICU管理に至る例はなかったが、ICU管理に相当するとされるmPIスコア12点以上³⁾の例は27%に認められた。既往歴では、乳児期のアトピー性皮膚炎や食物アレルギーなどアレルギー素因がみられるも

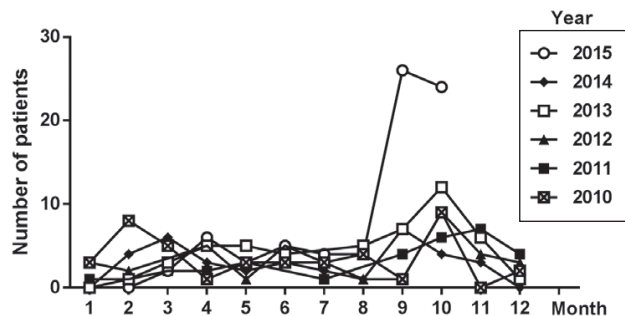


図. 月別の喘息発作入院数(6年間の比較)

のは31人〔62%, うちアトピー性皮膚炎21人(42%), 食物アレルギー13人(26%)〕, これまでに喘息と診断されていたものは30人(60%), 喘息と診断されていないが喘鳴の既往があったものは15人(30%)であった。入院時に長期管理薬を使用していたものは11人(22%)のみであった。

ウイルス学的検討

2015年9月下旬以降の入院症例に対しては, 鼻腔上咽頭ぬぐい液を採取してウイルス学的検討を行った。国立感染症研究所・病原体検出マニュアル⁴⁾に基づきエンテロウイルスのVP4-2領域を標的としてRT-PCRを行い, ウイルスゲノムを増幅した。PCR産物の塩基配列を決定し, BLASTで同源性検索を行い, ウイルスを同定した。表に9月21日~10月17日までに採取した咽頭ぬぐい液検体のPCRの結果と, ウイルス同定結果を示す。全27検体中, EV-D68は10検体(37%)に検出された。しかし, 興味深いことに, 陽性例は10月4日までの検体に集中し, 陽性率は76.9%(10/13)であった。10月5日以降の14例のPCR陽性は10例(71.4%)で, すべてライノウイルスであった(表)。

喘息の多発とEV-D68流行の疫学的関連について

喘息はダニ, ホコリなどのアレルゲン, 大気汚染や黄砂などの吸入刺激, 台風の原因とといった気圧の変化など, 種々の因子によって直接的に, あるいは間接的に誘発されるが, 感染症は重要な誘発因子のひとつである。ライノウイルスやマイコプラズマ, インフルエンザA(H1N1)pdmなど, 喘鳴を来しやすい感染症はいくつかみられるが, EV-D68も喘息様症状を起しやすという米国の報告⁵⁾, デンマークの報告⁶⁾, 日本でも喘息例からEV-D68が検出されていること⁷⁾から, 注目すべきウイルスの一つである。今年のウイルス検出情報では, RSV, ヒトメタニューモウイルスなど呼吸器症状を呈しやすいウイルスで特に今年だけ多いという病原体が見当たらない中でEV-D68が多いことは, 喘息入院症例増加の一因となっている可能性を強く示唆する。当院においては人工呼吸管理を要する重症の入院症例はなく, 入院期間も過去5年間と比べて有意な差はみられなかったため, 少なくともこの地域では喘息の致死的な重症化までは関与していないかもしれない。一方, 当院周辺の落合小児科から三重県保健環境研究所に提出された軽症喘息例, 喘息以外の気道感染例においてもEV-D68の検出がみられており(提出検体数: 喘息6, 上気道炎2, 気管支炎9, うちEV-D68陽性数: 喘息1, 上気道炎2, 気管支炎1), 日常診療では気がつかないうちに流行していた可能性もある。

また, 2013年もEV-D68の検出数増加がみられた年であったが, 2015年ほどではないものの, 秋の入院症

表. 鼻腔上咽頭ぬぐい液から同定されたエンテロウイルス(VP4-2領域)

症例番号	検体採取日	月齢	VP4-2 PCR	同定結果
1	2015/9/21	233	+	Enterovirus D68
2	2015/9/22	59	-	
3	2015/9/22	29	+	Enterovirus D68
4	2015/9/22	47	+	Enterovirus D68
5	2015/9/23	97	+	Enterovirus D68
6	2015/9/23	11	+	Enterovirus D68
7	2015/9/26	103	+	Enterovirus D68
8	2015/9/19	107	-	
9	2015/9/27	128	+	Enterovirus D68
10	2015/9/28	135	+	Rhinovirus
11	2015/9/28	72	+	Enterovirus D68
12	2015/10/1	58	+	Enterovirus D68
13	2015/10/4	9	+	Enterovirus D68
14	2015/10/5	6	-	
15	2015/10/6	14	+	Rhinovirus
16	2015/10/7	11	+	Rhinovirus
17	2015/10/9	71	+	Rhinovirus
18	2015/10/10	101	+	Rhinovirus
19	2015/10/10	49	+	Rhinovirus
20	2015/10/13	13	-	
21	2015/10/13	73	+	Rhinovirus
22	2015/10/15	32	+	Rhinovirus
23	2015/10/17	91	-	
24	2015/10/17	14	+	Rhinovirus
25	2015/10/17	12	-	
26	2015/10/17	94	+	Rhinovirus
27	2015/10/17	20	+	Rhinovirus

例が増加傾向にあった(前ページ図)。EV-D68は重症呼吸器症状から検出が報告されていること, また, 急性弛緩性麻痺例の報告もあること⁸⁻¹⁰⁾から, 今後はEV-D68流行による神経学的合併症, 呼吸器合併症の動向の把握とともに, 喘息発作入院症例の疫学調査も必要であろう。

感染症にはサーベイランスシステムが存在するが, 喘息発作にはそのようなシステムがなく, 症例増加のベースラインの把握が困難である。今回の発作入院増加には秋のアレルゲン, 気圧の変化, 大気汚染などその他の要因も関わっているとは考えられるが, 環境の影響を受ける喘息に対してもっともインパクトの大きいものは気道感染症であり, 重症化を防ぐにもEV-D68以外の病原体を含む感染症情報に連動させて, 喘息発作の動向をモニター, 周知するシステムの構築が望まれる。

参考文献

- 1) Cohen HA, *et al.*, Pediatrics 133: e923-932, 2014
- 2) 伊藤健太, 他, IASR 36: 193-195, 2015
- 3) Carroll CL, *et al.*, Ann Allergy Asthma Immunol 94: 355-359, 2005
- 4) 国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 手足口病 ヘルパンギーナ 無菌性髄膜炎
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/lab-manual.html>
- 5) Midgley CM, *et al.*, Morb Mortal Wkly Rep 63: 798-799, 2014

- 6) Midgley SE, *et al.*, Euro Surveill 2015; 20 (17): pii=21105
- 7) 藤井慶樹, 他, IASR 36: 249-250, 2015
- 8) Greninger AL, *et al.*, Lancet Infect Dis 15: 671-682, 2015
- 9) Messacar K, *et al.*, Lancet 385: 1662-1671, 2015
- 10) 豊福悦史, 他, IASR 36: 226-227, 2015

国立病院機構三重病院
 小児科・アレルギー科・臨床研究部
 伊藤卓洋 中村晴奈 東 礼次郎 桑原 優
 平山淳也 貝沼圭吾 浅田和豊 長尾みづほ
 篠木敏彦 菅 秀 谷口清州 藤澤隆夫
 庵原俊昭
 落合小児科医院 落合 仁
 三重県保健環境研究所
 赤地重宏 小林隆司 西中隆道

<国内情報>

仙台市内で分離されたA群溶血性レンサ球菌T4型における *emm* 遺伝子変異について

A 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) は、幼児を中心に咽頭炎や扁桃炎、猩紅熱等様々な疾患を引き起こす。また、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の主原因とされ、発症者数は年々増加の一途をた

どっている。一方、食中毒の原因菌としても注目されるようになり、毎年数件の発生が報告されている。A 群溶血性レンサ球菌感染症の仙台市内における小児科定点からの患者報告数は冬季に多く、夏季に少ない傾向を示していたが、最近では数カ月おきに患者発生数のピークを形成する傾向に変化した。仙台市衛生研究所では仙台市内2カ所の小児科病原体定点でA群溶血性レンサ球菌感染症と診断された患者から検体を採取していただき、分離同定とデンカ生研の型別キットを用いたT型別を行っている。今回、分離した *S. pyogenes* T4型について、4つの発赤毒遺伝子 (*speA*, *speB*, *speC*, *speF*) の保有状況調査とM蛋白遺伝子 (*emm*) のシーケンスによるM型別法により遺伝子解析を行い、CDCのStrep HOME, *Streptococcus pyogenes* DatabaseのBLAST-*emm* 検索によりM型別を行った。また、増幅した *emm* 遺伝子のPCR産物について塩基配列を確定した後アミノ酸配列に変換し、配列の比較を行った。

2011~2015年の5年間に109株の *S. pyogenes* が分離された。分離株のT型はT4型が33株 (30.3%) と最も多く、次いでT12型26株 (23.9%), T1型14株 (12.8%), TB3264型12株 (11.0%) と続き、T28型8株、T6型とT25型5株、型別不能6株であった (表1)。年別のT型別結果では、2012年はT1型が、2013年TB3264型、2014年T4型が一番多く分離され、年によって流行す

表1. 仙台市衛生研究所で分離した *S. pyogenes* のT型別結果

年	T型別								計
	T1	T4	T6	T12	T25	T28	TB3264	UT	
2011	2	5		5	1	3		1	17
2012	8	6		5	4	1	1		25
2013	1	5	1	2		4	8	2	23
2014	1	12	3	6			2	1	25
2015	2	5	1	8			1	2	19
計	14	33	5	26	5	8	12	6	109

① *emm4.0-1* (FJ531817)

QISDASRQGLSRDLEASRAAKKELEAEH QKLKEEK QISDASRQGLSRDLEASREAKKKVEADL AALTAEHQKLKEDK QISDASRQGLSRDLEASREAKKKVEADL
 (A列) (C列) (B列) (D列) (C列) (B列)

② *emm4.0-2* (FJ531818)

QISDASRQGLSRDLEASRAAKKELEAEH QKLKEEK QISDASRQGLSRDLEASRAAKKELEAEH QKLKEEK QISDASRQGLSRDLEASREAKKKVEADL
 (A列) (C列) (A列) (C列) (B列)

③ *emm4.0-3* (FJ531819)

QISDASRQGLSRDLEASREAKKKVEADL AALTAEHQKLKEDK QISDASRQGLSRDLEASREAKKKVEADL
 (B列) (D列) (C列) (B列)

⑤今回みられた新しいサブタイプ5 (*emm4.0-2*の変異型)

QISDASRQGLSRDLEASRAAKKELEAEH QKLKEEK QISDASRQGLSRDLEASREAKKKVEADL
 (A列) (C列) (B列)

④ *emm4.0-4* (FJ531816)

QISDASRQGLSRDLEASRAAKKELEAKHQKLEA ENKKL TEANQVSEASRKGSLNDLEASRAAKKELEAKHQKLEA

⑥今回みられた新しいサブタイプ6 (*emm4.0-4*の変異型)

QISDASRQGLSRDLEASRAAKKELEAKHQKLEA

図. *S. pyogenes emm 4.0 emm* 遺伝子にみられる繰り返し配列 (BR Kittangらの報告)

表2. *S. pyogenes emm 4.0* サブタイプの検出状況

年	<i>emm 4.0</i> サブタイプ						計
	1	2	3	4	5*	6**	
2011		5					5
2012		6					6
2013		3	1		1		5
2014		4	4		2	2	12
2015		3	2				5
計	0	21	7	0	3	2	33

る型が異なっていた。

発赤毒遺伝子の保有状況調査では、検査した *S. pyogenes* T4型すべての株で *speA* 遺伝子不検出、*speB*, *C*, *F* 遺伝子検出で、分離株間で差はみられなかった。

M型別の結果、*S. pyogenes* T4型33株はすべて、*emm*-cluster E1 の *emm 4.0* と型別された。一方、*emm* 遺伝子のPCR増幅産物の大きさは794bp, 815bp, 836bp, 920bpと株により異なっていた。*emm 4.0* のアミノ酸配列の比較では、*emm* 遺伝子の165番目のアミノ酸から始まる配列の組み換え、すなわち、QISDA から始まる2種類の28個のアミノ酸からなる配列 (A列, B列), 7個のアミノ酸からなる2つの配列 (C列, D列) からなる4種類の組み合わせがみられた(前ページ図②③⑤⑥)。

emm 遺伝子のアミノ酸配列によるサブタイプングについてはBR Kittangらにより報告され、*emm 4.0* のアミノ酸配列については4つのサブタイプの存在が明らかとなっている(図①②③④)。今回21株でみられた配列 (A-C-A-C-B) はBR Kittangらが報告した *emm 4.0-2* (図②, PCR産物920bp) に、7株でみられた配列 (B-D-C-B) は *emm 4.0-3* (図③, PCR産物836bp) に相当していた。さらに、*emm 4.0-2* の配列からA-C列が欠落した配列(図⑤, PCR産物815bp) が3株検出された。また、BR Kittangらが報告した上記3つのサブタイプと配列が異なる *emm 4.0-4* (図④) から42個のアミノ酸が欠落した株が2株(図⑥, PCR産物794bp) 検出された。*emm 4.0-4* は、*emm 4.0* 遺伝子とこれによく似た *enn 4.0* 遺伝子の組み換えの結果できた株とされており、日本においても *S. pyogenes emm 4.0* の組み換え株の侵入が示唆された。さらに、これら2つのサブタイプはこれまでのところ報告されておらず、新しいサブタイプの可能性が示唆された。これらの繰り返し配列の脱落がみられた株の多くは2013年以降にみられ、2014年の *S. pyogenes* T4型を中心とする流行につながった可能性が示唆された(表2)。以上の結果から、*S. pyogenes emm 4.0* の *emm* 遺伝子配列にはアミノ酸配列の欠落と挿入による多様性がみられ、迅速な疫学解析手法として有効であると思われた。

謝辞: *emm* 遺伝子解析手法をご指導いただきました国立感染症研究所細菌第一部・池辺忠義先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) A群溶血レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 検査マニュアル 国立感染症研究所
- 2) 平成24年度愛媛衛環研年報 15 (2012)
- 3) BR Kittang, *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 30 (3): 423-433, 2011

仙台市衛生研究所

勝見正道 星 俊信 関根雅夫
松原弘明 大金由夫

<外国情報>

ドイツで細胞療法を受けた渡航者におけるQ熱の集団発生, 2014年 — 米国・カナダ

概要: 2014年5月に1人のカナダ人がドイツに渡航し、医師からヒツジ胎仔細胞の筋肉内注射による細胞療法を受けた。このカナダ人は、同年6月に発熱、痛み、注射部位の発赤を訴え、同年7月にQ熱と診断された。報告を受けたカナダ公衆衛生庁は、国際保健規則に基づき、同年9月にドイツ政府に通達した。その頃、カナダ人を治療した医師の居住する州の保健局は、細胞製剤の製造に用いていたヒツジの群れからの吸入曝露によるヒトのQ熱集団発生を調査していた。そこで、この医師が2014年1月~7月に細胞療法を受けた患者らにQ熱発症の可能性あることを通達したため、米国ニューヨーク州の5例の疑い例が原因菌である *Coxiella burnetii* の検査を受けた。結果、5例すべてで陽性判定であることがニューヨーク州保健局 (NYSDOH) に報告され、保健所が調査を開始した。また、NYSDOHは米国疾病管理予防センター (CDC) に通達するとともに、さらなる症例探知のために、米国CDCの運営するEpidemic Information Exchangeに報告した。

調査の症例定義は「Q熱に関連する臨床症状が認められ、蛍光抗体法で *C. burnetii* のII相菌に対する単独血清でIgG抗体価が128倍以上であり、2014年5月にドイツで細胞療法を受けた者」とされ、調査の結果、6例が確認された。6例の年齢は59~83歳(中央値62歳)であり、4例が女性であった。3例が既往歴を報告しており、それぞれ心房細動と腎結石、パーキンソン病と変形性関節炎、多発性硬化症であった。発症は細胞療法から約1週間後で、主な症状は10~90日程度続いたが、3例では曝露後9~10カ月後も症状を訴えていた。

C. burnetii は、病原性のI相菌と弱毒性のII相菌との間で抗原相変異を起こし、急性期には、まずII相菌に対する抗体が産生され、I相菌に対する抗体よりも抗体価が高くなる。曝露後2~6カ月後の抗体検査では、全例で急性感染が示唆されたため、ドキシサイクリンで治療を受けた。

2例の患者面接によると、過去5年間、健康と活力の改善のために細胞療法を受けに10～15名の団体で年2回ドイツへ渡航しており、これまでに細胞療法後に何らかの症状がみられたことはなく、治療前にQ熱のリスクがあることは説明されていなかった。米国およびカナダの公衆衛生当局では、上記5例以外を追跡することはできなかった。

考察:細胞療法は、ヒツジやウシ、サメなどヒト以外の動物の臓器や胎仔から精製された細胞を患者に注入する治療法だが、宣伝されている抗加齢効果や様々な疾患の治癒を支持する医学的エビデンスはない。その一方で、アナフィラキシーや血管炎、脳炎、死亡などの重篤な副作用が報告されている。また、細胞療法を含めた異種移植は、ドナーの動物から既知または未知の病原体をレシピエントのヒトに伝播したり、遺伝子組み換えなどにより新しい病原体を形成したりし得るといふ公衆衛生上のリスクがある。さらに、理論上はレシピエントから他の人々に感染が拡大し得る。これらの理由から、国際または各国政府の公衆衛生機関において異種移植の安全基準に関する議論が継続的になされている。米国食品医薬品局 (FDA) やカナダ政府機関は細胞療法を認可していないが、ドイツでは医師が治療に利用するために自ら製造した細胞などの医薬品は違法とされていない。世界保健機関などによると、1994～2009年に12カ国で異種移植が行われており、うち9カ国では明確な国の規制がない。

総括:この集団発生は、xenotourismという異種移植を主な目的とした医療ツーリズムに関連した公衆衛生上の問題を浮き彫りにした。米国FDAは、異種移植受療者を生涯定期的に監視し、また、受療者やその濃厚接触者が献血や組織移植のための献体をしないよう推奨している。しかし、自己申告以外には、異種移植受療者を特定することはできない。そのため、医師はxenotourismを認識し、異種移植歴のある患者において、人獣共通感染症を疑うべきである。

[CDC, MMWR 64 (38): 1071-1073, 2015]

(抄訳担当: 感染研・新城雄士 有馬雄三
松井珠乃 砂川富正)

<外国情報>

複数州が関係する食品由来感染症アウトブレイク、2010～2014年 — 米国

毎年数百万人の米国人が、食品媒介性の病原体により病気になる。多くの食品由来感染症のアウトブレイクは地域限定的である。しかし、多くの食品が広範囲かつ迅速に供給されるようになり、また、検出方法が改善されたため、複数州で発生し、時に全国規模であるアウトブレイクはより認識されるようになり、その頻度は増えている。本報告においては、米国疾病管理予

防センター (CDC) による食品由来感染症アウトブレイクのサーベイランスシステムのデータから、2010～2014年の米国における食品由来感染症の状況を分析する。

2010～2014年の間、120事例の複数州が関係する食品由来感染症アウトブレイクがCDCに報告された。これらのアウトブレイクは、すべての食品由来感染症報告の3% (4,163事例中120事例) を占め、患者数11% (71,747例中7,929例)、入院例の34% (4,247例中1,460例)、死亡例56% (118例中66例) を占めた。主な病原体は、サルモネラ属 (63事例)、志賀毒素産生大腸菌 (34事例) とリステリア菌 (12事例) であった。また、多く関係する食品は、果物 (17事例)、生の葉野菜 (15事例)、牛肉 (13事例)、スプラウト野菜 (10事例)、種つき野菜 (seeded vegetables) (9事例) であった。原因食品を確認するためのさかのぼり調査は、87事例に対して行われ、うち55事例では製品の回収 (リコール) に至った。輸入食品による複数の州が関係するアウトブレイクは18事例であった。

複数州で発生するアウトブレイクは、州をまたがない場合と比べて、入院や死亡の割合が高い。その理由の一つとしては、単独州で発生するアウトブレイクの第一の原因がノロウイルスであることに対して、複数州の場合の起因病原体が前述のものであることによる。

食品業界、公衆衛生部門、関係機関が協働することにより、複数の州が関係するアウトブレイクとの関連がある汚染食品を同定し追跡する、より効果的方法を開発し実用化することが可能と考えられる。アウトブレイク調査により得られるこれらの情報によって食品の安全に関する手技や規則の改善に役立てることができ、将来のアウトブレイク発生防止につながれる可能性がある。

特に食品業界は、食品安全を会社の中心的な文化とすることにより、あるいは食品の新しい安全規則と標準を満たすか、上回ることににより、アウトブレイクを効果的に防いだり規模を抑えることができる。各会社は、原材料の供給元から提供先までの食品の迅速な追跡を可能にするための記録を保持することにより、食品安全についてベストプラクティス (最善慣行) を実行している供給元だけを利用することができる。一つの方法として、小売店が顧客に発行するポイントカードなどは、病気を引き起こした食品を確認したり、特定の製品を買った顧客へのより迅速な連絡を可能にできる。さらなる情報については以下URLを参照されたい (<http://www.cdc.gov/vitalsigns>)。

[CDC, MMWR 64 (43): 1221-1225, 2015]

(抄訳担当: 感染研: 栗田順子, 有馬雄三, 砂川富正)

Person-to-person transmission of MERS coronavirus—summary of key events (as of November 2015).....	233	WHO statements of the IHR Emergency Committee regarding MERS—progression from the first to the tenth meeting.....	246
WHO MERS coronavirus risk assessment mission in the United Arab Emirates—June 2014.....	234	Resurgence of Enterovirus D68 (EV-D68) and phylogenetic analysis of isolates from 2010-2015—Osaka City.....	247
MERS outbreak in the Republic of Korea in 2015 (as of October 2015).....	235	Increase in asthma attacks and detection of EV-D68, September, 2015—Tsuruoka City, Yamagata Prefecture.....	248
MERS coronavirus—latest knowledge on virology and basic research.....	236	Enterovirus D68 detected from patients with asthma symptoms, August-October, 2015—Hiroshima City.....	249
Camel as a possible reservoir of MERS coronavirus.....	238	Association between increased inpatient admission of children with asthma attacks and EV-D68 activity in autumn 2015—Tsu City, Mie Prefecture.....	250
Laboratory diagnosis of MERS coronavirus.....	239	Mutations in <i>emm</i> gene among type T4 Group A <i>Streptococcus</i> (<i>S. pyogenes</i>) isolated in Sendai City, 2011-2015.....	252
Report from the MERS treatment study group.....	241		
Preparedness and countermeasures for MERS in Japan—MHLW.....	242		
A mathematical model assessing the risk of observing multiple generations of MERS cases given an imported case.....	244		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Middle East Respiratory Syndrome (MERS), as of November 2015

Middle East Respiratory Syndrome (MERS) is an acute respiratory infectious disease caused by MERS coronavirus (MERS-CoV) that was first detected in Saudi Arabia in 2012. MERS-CoV is classified in the family *Coronaviridae*, genus β -coronavirus, which includes Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV) that appeared in China in 2003 (see p. 236 of this issue).

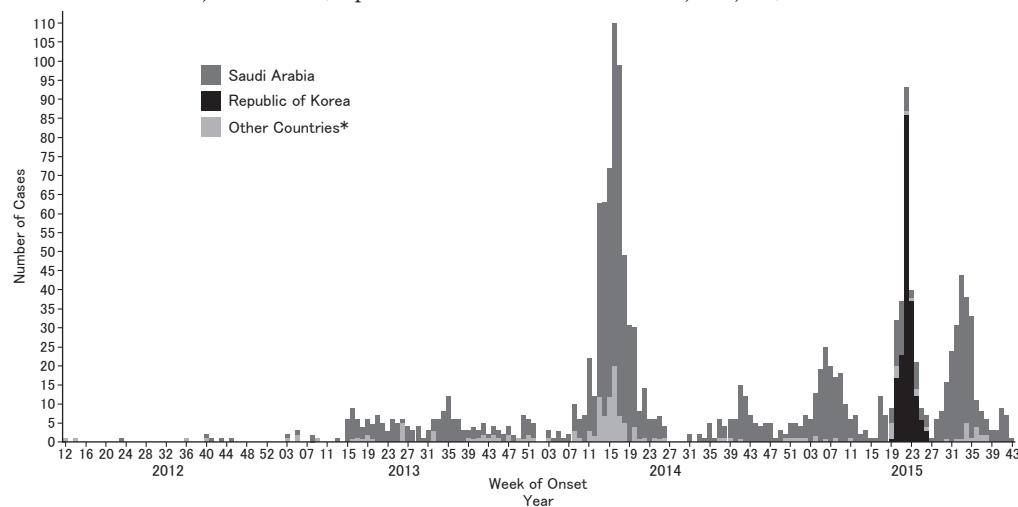
MERS-CoV is transmitted principally via droplet or contact. The incubation period is 2-14 days (median 5 days). Clinical manifestation is variable, ranging from mild upper respiratory infection to severe lower respiratory infection such as pneumonia, gastrointestinal syndromes such as diarrhea, to multiple organ failure. Asymptomatic infection is known. In severe cases, pneumonia exacerbates about 1 week after disease onset, which is accompanied by acute respiratory distress syndrome. The exacerbation may be followed by acute respiratory and/or multiple organ failure. The case fatality ratio among reported cases has been 20-40%. There are no specific therapeutics or vaccines, although they are currently under development.

Since September 2012, Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has been requesting the bureau of hygiene of prefectural governments to provide information on patients suspected of the new coronavirus infection. In July 2014, concerned by the increasing number of MERS-CoV patients in the Middle East and importations of MERS-CoV in various countries after April 2014, MHLW designated MERS as a “designated infectious disease” under the Infectious Diseases Control Law and a quarantinable infectious disease under the Quarantine Act. Accordingly, MHLW developed a legal framework for the quarantine and treatment of MERS patients. With further amendments to the Infectious Diseases Control Law in November 2014, MERS-CoV was classified as a Category II infectious disease (21 January 2015) (see p. 242 of this issue). Notification criteria are found in <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/36/430/de4301.pdf>.

Reservoir of MERS-CoV

Dromedary camels are considered as the most likely reservoir of MERS-CoV, mainly because (i) a fatal case reported from Saudi Arabia in November 2013 had close contact with a MERS-CoV-infected camel, and (ii) a sero-prevalence study conducted in Saudi Arabia indicated that people who had contact with camels had higher anti-MERS-CoV antibody levels. In Middle East,

Figure. Epicurve of confirmed global cases of MERS-CoV in Republic of Korea, China, Saudi Arabia and other countries, 2012-2015 (Reported to WHO as of 13 Nov 2015, n=1,618)



*Other countries: Algeria, Austria, China, Egypt, France, Germany, Greece, Iran, Italy, Jordan, Kuwait, Lebanon, Malaysia, Netherlands, Oman, Philippines, Qatar, Thailand, Tunisia, Turkey, United Arab Emirates, United Kingdom, United States of America, Yemen

Source: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Table. Number of confirmed MERS-CoV cases, by reporting country, 2012-2015 (n=1,616 as of 13 October 2015)

Middle East	No.cases	Europe and Americas	No.cases	Asia	No.cases	Africa	No.cases
Saudi Arabia*	1,255	United Kingdom**	4	Republic of Korea**	185	Tunisia**	3
United Arab Emirates*	81	Germany	3	Philippines	3	Algeria	2
Jordan*	35	France**	2	China	1	Egypt	1
Qatar*	13	Netherlands	2	Malaysia	1		
Oman*	6	Austria	1	Thailand	1		
Iran*	6	Greece	1				
Kuwait*	4	Italy	1				
Lebanon	1	Turkey	1				
Yemen	1	United States of America	2				

Source: ECDC Rapid Risk Assessment on MERS-CoV, 21st update, 21 October 2015.

*cases with unknown exposure reported.

**person-to-person transmission from imported index case(s) reported.

dromedary camels are closely related to the daily life of the local population and are important not only as a source of meat but also for tourism and amusement (see p. 234 of this issue).

A survey of camels living in Japan indicated that none of the examined camels had MERS-CoV antibody or genetic material detected (see p. 238 of this issue).

Epidemiological situation of MERS

There were 1,618 laboratory-confirmed MERS-CoV cases reported from 26 countries to the World Health Organization (WHO) from 2012 to 13 November 2015, among whom 579 were fatal (case fatality ratio 36%) (Figure). More than 70% of the reported cases were from Saudi Arabia (Table). History of contact with camels was unknown for most of the cases. Person-to-person transmission was observed in several nosocomial outbreaks (see p. 233 of this issue).

Outside of Saudi Arabia, Republic of Korea (ROK) reported the largest number of MERS-CoV cases. In the ROK, majority of the transmissions was nosocomial, following a male index case who returned from the Middle East. Between May and July 2015, 186 cases were reported from 16 hospitals. The age of patients ranged from 16 to 87 years (median 55 years). Thirty-seven patients died (case fatality proportion 20%), among whom 33 (89%) were either elderly or had underlying disease, such as malignancy, heart disease, respiratory disease, renal disease, diabetes, or immunodeficiency. A total 39 cases (21% of the total patients) were medical workers but none of them developed fatal outcomes (see p. 235 of this issue).

Person-to-person transmission

Risk of person-to-person transmission of MERS-CoV in case of an importation to a non-endemic country was assessed by a mathematical model using the data of 36 events reported to WHO. The assessment suggested that secondary transmission was absent in most of the importation events, and the spreading potential of MERS-CoV was found to be modest, although the risk of an event with multiple generations as seen in ROK should be kept always in mind (see p. 244 of this issue).

Laboratory diagnosis of MERS-CoV (see p. 239 of this issue)

For laboratory diagnosis, detection of the viral genome(s) by real-time RT-PCR is used. On account of less virus materials in the upper respiratory tract, the lower respiratory tract specimens, such as sputa, tracheal aspirate, or bronchoalveolar lavage fluid, should be used. According to the WHO's criteria, detection of at least 2 different viral genomic regions is required for confirmatory diagnosis.

In Japan, prefectural and municipal public health institutes (PHIs), quarantine stations and the National Institute of Infectious Diseases (NIID) are prepared to conduct laboratory diagnosis. NIID has distributed the necessary diagnostic materials (e.g. upE primers, probes, positive control specimens) to PHIs and quarantine stations, and has also recently developed an RT-LAMP method that detects nucleocapsid protein region of MERS-CoV within 30 minutes.

Prevention and treatment

Contact with dromedary camels in MERS-CoV endemic countries should be avoided. Information on MERS-CoV, such as endemic countries and regions, notification criteria, response measures in case of MERS-CoV importation, is available on the MHLW home page [<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekakaku-kansenshou19/mers.html> (in Japanese)]. NIID continuously assesses MERS risk in Japan using the best available epidemiological and virological information. The assessment is updated in a timely manner, according to the epidemiological situation abroad [<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/alphabet/mers.html> (in Japanese)].

For aspects regarding MERS treatment, a study group, "Investigation on clinical intervention of MERS and other emerging and re-emerging infections", was established in 2015 so as to collect information useful for treating MERS and to share the obtained information widely in Japan (see p. 241 of this issue).

The MERS outbreak in ROK reminded us of the importance of preparedness for infectious disease outbreaks, careful information collection of travel history of febrile patients, rapid contact investigation of suspected cases, and risk communication. It is important to ensure that these measures are well implemented in Japan.

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