

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

月報

Vol.41 No. 2 (No.480)

2020年2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)

急性弛緩性麻痺 (AFP) 症例の臨床鑑別と症状3, GAPIIIを含む世界的なポリオ根絶戦略の進捗に対するわが国の取り組み4, 世界ポリオ根絶計画の現状と病原体サーベイランス5, 感染症発生動向調査におけるAFP報告例のまとめ7, エンテロウイルス感染によるAFPの病理9, 地方衛生研究所におけるAFP病原体検査の現状と課題11, AFPを認める症例からのエンテロウイルス (EV)-D68, EV-A71を含めた非ポリオエンテロウイルス検査12, AFP症例の病原体診断には「周到な準備」と「現場の連携」が不可欠である—非流行期に診断されたEV-D68関連急性弛緩性脊髄炎 (AFM) 症例の検討から13, 2019年8~9月の那覇市立病院におけるインフルエンザへの取り組み14, 妊婦梅毒の治療16, アニサキス食中毒事例から抽出された胃寄生虫の分子同定結果 (富山県)18

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, 厚生労働省医薬・生活衛生局, 検疫所。

〈特集〉 急性弛緩性麻痺 2019年12月現在

急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis: AFP) は医学的には四肢の急性弛緩性運動麻痺を呈する疾患の総称である (本号3ページ)。AFPは脊髄前角細胞およびこれより末梢の神経や筋肉等に障害が認められた場合に生じるが、AFPを認める疾患の代表としてギラン・バレー症候群 (GBS), 急性灰白髄炎 (ポリオ), 急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis: AFM) 等が挙げられる。

世界ポリオ根絶計画とAFPサーベイランス

世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は世界中すべての国・地域から野生株ポリオウイルスの伝播を終息させる目的で、世界ポリオ根絶計画を推進している (本号4&5ページ)。2015年9月には2型、2019年10月には3型野生株ポリオウイルスの世界的根絶が宣言されたが、ワクチン由来ポリオウイルス (VDPV) によるAFP症例がアフリカの広範な地域で認められており、日本を含むWHO西太平洋地域 (WPR) でも、近年、ラオス、パプアニューギニア、フィリピン等においてVDPVによるポリオのアウトブレイクが発生した。WHOはポリオ対策の観点から、各国で15歳未満のAFP症例を把握し、ウイルス学的検査 (24時間以上空けて2回の便検体からの分離培養) によるAFP病原体サーベイランスの体制を整備している (本号4ページ)。

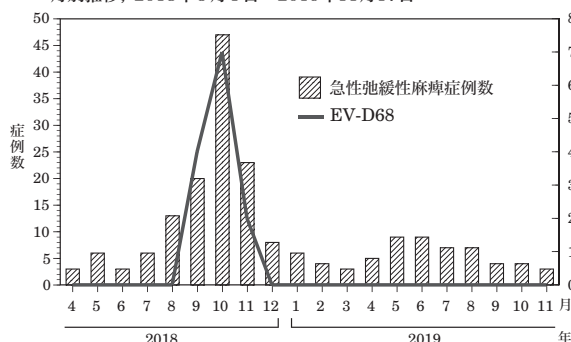
感染症発生動向調査

日本では、2015年秋のAFMの多発により、AFMを含むAFP症例の早期探知と疫学情報を把握する必要性が指摘された。また、日本はWPRで唯一AFPサーベイランスを実施していない国であったが、2018年5月1日から「急性弛緩性麻痺 (急性灰白髄炎を除く。)」を5類感染症全数把握疾患に追加し、AFPを診断した医師は管轄の保健所に診断後7日以内に届け出ることが義務づけられた (届出基準: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-180413.html>)。その際ポリオの鑑別のため診断後、速やかに病原体検査のための検体を採取し、検査結果を待つことなくできるだけ速やかに届け出ることが求められている。届出後、ポリオウイルス (ワクチン株を含む) が検出された場合は、5類感染症である「急性弛緩性麻痺」の届出は取り下げ、2類感染症「急性灰白髄炎」に変更することが求められている。

2018年5月1日 (第18週)~2019年11月17日 (第46週) までに209人のAFPが届出された。発病月が不明の19人を除く流行曲線を示す (図1)。2018年10月をピークとして2018年9~11月に多かった。WHOはGBSの発症頻度からAFPの罹患率を15歳未満小児人口10万人当たり年間1人と推定しており、AFPサーベイランスの感度指標として推奨しているが、小児人口10万人当たり届出数が1人を超えていたのは2018年16県、2019年8県と少なかった (図2)。

年齢別では、2018年は1歳にピークがあり年齢中央

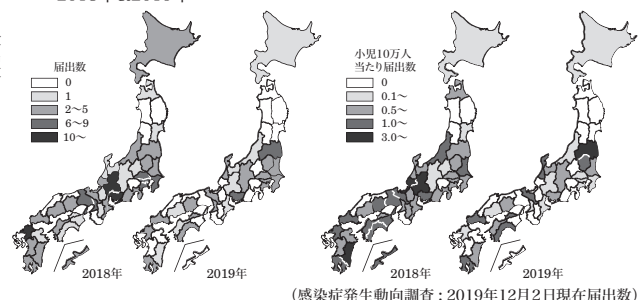
図1. 急性弛緩性麻痺症例とエンテロウイルスD68 (EV-D68) 検出数の月別推移, 2018年5月1日~2019年11月17日



*発病月不明の19症例を除く (感染症発生動向調査: 2019年12月2日現在届出数)

**複数検出4件を含む (病原微生物検出情報: 2019年12月2日現在報告数)

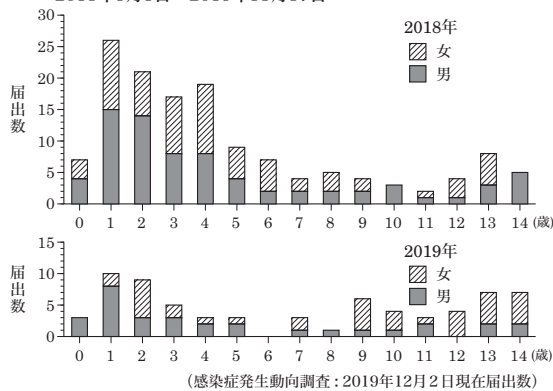
図2. 都道府県別急性弛緩性麻痺の届出数および15歳未満小児10万人当たり届出数, 2018年&2019年



(感染症発生動向調査: 2019年12月2日現在届出数)

(特集つづき)

図3. 急性弛緩性麻痺患者の性別年齢別届出数、2018年5月1日～2019年11月17日



値は3歳、2019年は明らかなピークは認められず、年齢中央値は7歳であった(図3)。男女別では、男性105人、女性104人であった。

また、2018年第18週～2019年第49週までに感染症発生動向調査に届出されたAFP 216人の症状は単麻痺52人(24%)、対麻痺90人(上肢23人、下肢67人)(42%)、三肢麻痺15人(7%)、四肢麻痺42人(19%)で、呼吸筋麻痺17人(8%)、顔面麻痺23人(11%)、膀胱直腸障害37人(17%)等も報告された。ボツリヌス症を疑う瞳孔散大は報告されなかった(本号7ページ)。

急性弛緩性脊髄炎 (AFM)

2014年のエンテロウイルスD68 (EV-D68) 流行期に北米でAFMが多発し、2015年には日本でもEV-D68流行期に一致してAFMが多発した(本号3ページ)。発熱、呼吸器症状等が先行し、麻痺は左右非対称が多かった。MRI検査ではT2強調像で高信号を呈する灰白質優位の長大な縦走病変と馬尾の造影効果が特徴であった。電気生理学的検査では運動神経単独障害を認め、髄液検査では麻痺発症から5日以内をピークとして、単核球優位の軽度白血球数増多を認めた(本号3ページ)。

ヒトにおけるEV-D68感染と中枢神経疾患発症の関連は明らかではないが、動物実験レベルでは、呼吸器疾患由来EV-D68を新生仔マウスに脳内接種すると、前肢から始まる弛緩性麻痺を発症し、頸髄前角の大型神経細胞にウイルス抗原が観察された。炎症後は大型神経細胞の消失とアストログリアへの置換が観察されたことから、ポリオとほぼ同様の感染病理である可能性も考えられた(本号9ページ)。

AFP症例における病原体検査の実施状況

2018年5月1日～2019年11月17日に感染症発生動向調査に報告された病原体を示す(表)。咽頭ぬぐい液からの検出が多く、次いで便であった。地方衛生研究所(地衛研)によって検査項目が異なるが、約半数の地衛研が病原体検査を実施していた。他の地衛研、国立感染症研究所(感染研)、大学に検査を依頼した地衛研を含めると、AFP届出症例は何らかの病原体検査を受けていた(本号11ページ)。ポリオウイルスが検出された症例はなく、AFPの届出数のピークはEV-D68の検

表. 病原体検出情報に報告された急性弛緩性麻痺における病原体内訳 (2018年5月1日～2019年11月17日)

検出病原体	検出数	陽性となった分離・検出材料*						
		糞便	喀痰・気管吸引液	咽頭ぬぐい液	血液	髄液	尿	その他
Enterovirus not typed	1(1)	-	-	-	1	-	-	-
Coxsackievirus A2	1	1	-	-	-	-	-	-
Coxsackievirus A4	3	2	-	-	1	1	-	-
Coxsackievirus A5	1	1	-	-	-	-	-	-
Coxsackievirus A6	3(1)	3	-	1	-	1	-	-
Coxsackievirus A9	1	1	-	-	-	-	-	-
Coxsackievirus A10	1	1	-	-	-	-	-	-
Coxsackievirus A16	3(1)	3	-	3	1	1	1	1
Coxsackievirus B4	1(1)	1	-	-	-	-	-	-
Echovirus 11	2	2	-	2	1	-	-	-
Echovirus 30	1(1)	1	-	1	-	-	-	-
Enterovirus D68	13(4)	4	1	10	-	1	-	-
Parechovirus not typed	1(1)	1	-	-	-	-	-	-
Parechovirus 1	2(1)	2	-	-	-	-	-	-
Parechovirus 3	2(2)	2	-	1	1	-	-	1
Rhinovirus	15(6)	2	-	15	-	-	-	-
Adenovirus 2	2(2)	2	-	1	-	-	-	-
Adenovirus 5	1	1	-	1	1	-	-	-
Cytomegalovirus	6(4)	-	-	3	1	1	4	-
Human herpes virus 6	6(3)	1	-	5	-	1	-	-
Human herpes virus 7	6(3)	-	1	5	-	-	-	-
Epstein-Barr virus	4(2)	-	-	3	1	-	-	-
Parvovirus B19	1(1)	1	-	1	1	-	-	-
合計	77(34)	32	2	52	9	6	5	2

(): 複数病原体検出 *異なる材料から同一病原体が検出された例を含む (病原微生物検出情報: 2019年12月2日現在報告数)

出数のピークと一致した(前ページ図1)。

感染症発生動向調査に届出されたAFPのうち、WHOの基準に基づいてポリオを否定できたのは7%にすぎず、ポリオウイルス検査実施の有無不明や、検体採取が不適切な症例が多かった(本号7ページ)。AFP届出票にポリオウイルス検査結果や検査検体の種類の記載欄が必要である。

厚生労働科学研究班では、2018年4月にAFPの探知と保健所への全数届出、急性期の検体確保の重要性、検査方法、AFM症例の診断・検査・治療に関して「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」(<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/AFP/AFP-guide.pdf>)を作成した。髄液からのEV-D68検出は一般的には困難で、急性期の呼吸器由来検体からの検出率が高い。ポリオウイルス、エンテロウイルスA71 (EV-A71)は神経向性ウイルスであるが、髄液からの検出は困難で、便検体等からの検出率が高い(本号12ページ)。AFPの病原体診断には、急性期の検体確保(咽頭ぬぐい液、2回の便は必須、血液、髄液等)が重要であり、事前準備と現場の連携が不可欠である(本号13ページ)。

今後の対策

2018年5月から日本でもAFPサーベイランスが始まったが、2019年現在、サーベイランスの感度指標として推奨されている小児人口10万人当たり1人以上の報告数に達していない。また、世界ポリオ根絶計画に基づき、麻痺発症14日以内に24時間以上空けて2回の便検体からポリオウイルスの検査を実施することが求められている。ポリオ根絶の維持の確認と、AFPの病原体検索には、医療機関、保健所、地衛研、感染研の連携が重要である。

＜特集関連情報＞

急性弛緩性麻痺症例の臨床鑑別と症状

急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis: AFP) は急性に四肢の弛緩性運動麻痺を呈する疾患の総称である。AFPにはポリオや非ポリオエンテロウイルスによる脊髄炎、ギラン・バレー症候群やボツリヌス症など脊髄前角細胞または、その末梢側の障害をきたす様々な疾患が含まれるので鑑別が必要である (表)¹⁾。急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis: AFM) は2014年、エンテロウイルス D68 流行期に多発した急性脊髄炎による AFP 症例を検知するために提唱された概念である。AFMは“脊髄前角細胞を病変の主座とする急性炎症性疾患”と想定され、臨床症状 (1肢以上の急性弛緩性脱力) と検査/画像所見 (MRIで灰白質優位の1脊髄分節以上にわたる脊髄病変) の組み合わせで診断される疾患である²⁾。

AFMの臨床症候を以下に示す³⁻⁶⁾。

発症年齢: 幼児から学童が大半を占める。成人期の発症者もいる。

先行症状・前駆症状: 高率に発熱、呼吸器症状、消化器症状などの先行症状または前駆症状を認める。手足口病が先行することもある⁷⁾。先行症状から麻痺発症までの期間は数日である。

運動麻痺: 急性に発症する四肢や脳神経系の弛緩性脱力・筋力低下・麻痺は、AFMの中核的な症状で100%に認められる。麻痺は上肢と下肢いずれにも起こりえる。罹患肢は1肢 (単麻痺) から4肢 (四肢麻痺) まで、麻痺の程度も徒手筋力テストで0-4まで様々で、同一個体内でも部位により麻痺の程度が異なる。同じ肢でも遠位筋と近位筋で異なり、遠位筋の方が麻痺の程

度が軽いことがある。5-7割の患者で麻痺は左右非対称である。運動麻痺は急速に進行し、約8割の患者で48時間以内にピークに達する。

腱反射の減弱・消失: 患者で麻痺した部位の腱反射が減弱または消失する。

感覚の異常: 運動麻痺が中核症状であるのに対して、感覚の異常は主要な症状ではない。AFMでは基本的に他覚的感覚脱失は認めない。

脳神経症状: 顔面麻痺、球症状または眼球運動障害をしばしば伴う。症状は主に脳神経系の運動麻痺である。

その他の神経症候: 急性脳炎を示唆する精神状態の変化はAFMでは少ない。エンテロウイルス A71 感染症に関連するAFMではミオクロヌスと小脳失調を伴う。膀胱直腸障害はしばしばみられるが一過性のことが多い。

AFM症例のMRI画像

AFMの診断には脊髄MRI検査が必須で、その所見としてT2強調像で高信号を呈する灰白質優位の長大な縦走病変 (次ページ図A, B) と馬尾の造影効果 (次ページ図C) が特徴的である⁸⁾。縦走病変は胸髄よりも頸髄に病変を認めやすく、全脊髄に及ぶことも多い。灰白質病変は診断に必須であるが、病変が白質まで広がることも多い。ガドリニウム造影では、馬尾と神経根が造影されやすく、脊髄実質は造影されにくい。馬尾が発症後2日以内に造影されることは少なく、その後、造影される。画像所見と麻痺の部位は必ずしも一致しない。発症から2週間も経つと、不明瞭であったMRI病変が明瞭になり、部位も脊髄前角に局限していく。またこの時期の病変部位と残存する麻痺がよく対応するようになる。

表. 急性弛緩性麻痺を呈する主な疾患の病変と病態

主病変	病態	主な疾患
脊髄	外傷・圧迫	外傷性脊髄損傷、硬膜外膿瘍・血腫、脊髄腫瘍
	血管性	前脊髄動脈梗塞
	炎症 (感染・免疫介在性)	横断性脊髄炎、脱髄性疾患 (急性散在性脳脊髄炎、視神経脊髄炎関連疾患を含む)、急性弛緩性脊髄炎 (ポリオ、非ポリオエンテロウイルス脊髄炎を含む)、ポリオ生ワクチン関連麻痺
末梢神経	免疫介在性	ギラン・バレー症候群
	薬物・中毒・代謝性	ポルフィリン症、ヒ素
	感染	狂犬病、日本脳炎、ライム病、ジフテリア
	外傷	外傷性神経炎
神経筋接合部	免疫介在性	重症筋無力症
	薬物・中毒	有機リン酸塩、ヘビ毒、フグ毒、貝毒、アミノグリコシド系薬剤
	感染	ボツリヌス症
	電解質異常	高マグネシウム血症
筋肉	感染	ウイルス性筋炎
	免疫介在性	皮膚筋炎・多発性筋炎
	電解質異常	低K血症、低リン血症
	その他	周期性四肢麻痺、横紋筋融解症
その他	心因性	身体症状症 (機能的な身体症状)

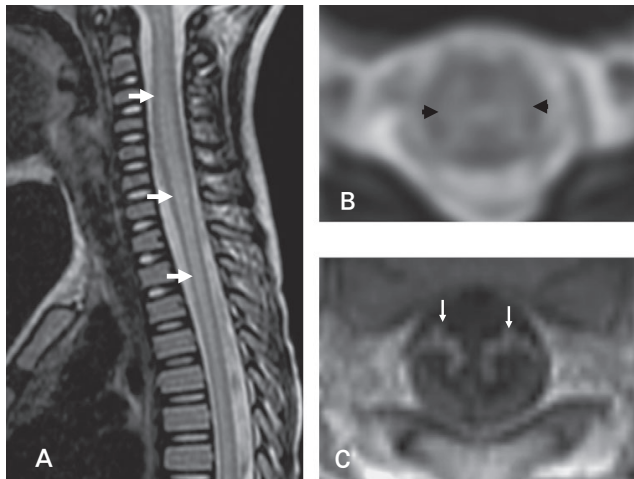


図. 急性弛緩性脊髄炎の脊髄MRI画像

脳MRIではしばしば脳幹病変を認める。脳幹病変は脊髄から連続して延髄まで及ぶ例が多く、中には橋、中脳まで広がる例がある。一方、大脳や小脳に異常を認めることは少ない。

AFMが疑われる症例にMRIを行う場合、撮像部位や方法、検査時期に関する注意点が指摘されている¹⁾。

電気生理学的検査

AFM患者の罹患肢において、感覚神経障害を伴わない運動神経単独の障害を認める⁴⁾。すなわち罹患肢のM波の導出不能、伝導速度の低下を伴わないM波の振幅低下、F波の出現頻度の低下が神経生理学的検査で得られる所見である。所見は急性期の間、経時的に変化する。AFMと軸索型ギラン・バレー症候群を神経生理学的検査により区別することは困難である。

脳脊髄液検査

単核球（リンパ球）優位の軽度白血球数増多が大部分のAFM患者に認められる。細胞数は発症から5日以内で最も高く、約2週間を過ぎると正常化する。

参考文献

- 1) 急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/AFP/AFP-guide.pdf> (参照 2020-1-10)
- 2) Epidemiologists CoSaT
https://cdn.ymaws.com/www.cste.org/resource/resmgr/2019ps/final/19-ID-05_AFM_final_7.31.19.pdf
- 3) Chong PF, *et al.*, Clin Infect Dis 66: 653-664, 2018
- 4) Messacar K, *et al.*, Ann Neurol 80: 326-338, 2016
- 5) Ayers T, *et al.*, Pediatrics 144, 2019
- 6) Lopez A, *et al.*, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 68: 608-614, 2019
- 7) Messacar K, *et al.*, Lancet Infect Dis, 2019
- 8) Okumura A, *et al.*, Brain Dev 41: 443-451, 2019

地方独立行政法人 福岡市立病院機構
 福岡市立こども病院 小児神経科
 吉良龍太郎

<特集関連情報>

GAPIIIを含む世界的なポリオ根絶戦略の進捗に対するわが国の取り組み

はじめに

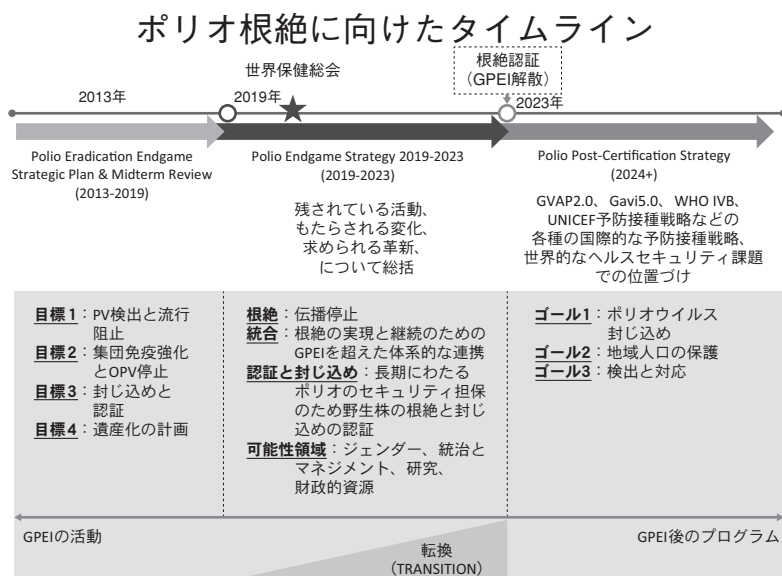
急性灰白髄炎（ポリオ）については、昭和63（1988）年5月の世界保健総会における決議に基づき、世界保健機関（WHO）によるポリオ根絶に向けた取り組み（世界ポリオ根絶計画）が推進されている。

国内においては、昭和56（1981）年以降、野生株ポリオウイルスによる症例は報告されておらず、わが国を含むWHO西太平洋地域においても、平成12（2000）年以降、輸入例を除き、野生株ポリオウイルスによるポリオ症例の根絶状態が続いている。また、世界全体でも野生株ポリオウイルスによる症例は、野生株ポリオウイルスの伝播が確認されているアフガニスタンおよびパキスタンの2カ国となったものの、市中伝播しているワクチン株（cVDPV）症例の発生も続き、今後の動向には注意が必要である。

WHOは、中長期にわたるポリオ対策の進捗を踏まえ、ポリオ根絶に向けた最終的な取り組みとして、「ポリオ最終段階戦略2019-2023（The Polio Endgame Strategy 2019-2023）」を公表した。ポリオウイルス（野生株およびワクチン株）による症例の根絶状態からポリオウイルスの封じ込めへの移行期として、ポリオウイルス伝播のリスクを最小限にするための方向性が示されている（次ページ図）。

ポリオ根絶に関するWHOおよびわが国の取り組み

WHOによるポリオ対策の主な経緯としては、1966年の世界保健総会（World Health Assembly: WHA）決議により顕著な進行をみた天然痘根絶対策を受け、1974年のWHAにおいて、予防接種の拡大プログラム（拡大予防接種事業: EPI）に関する決議がなされたこと、そして1988年のWHAにおいて官民パートナーシップ（WHO、ロータリー国際財団、米国CDC、ビル&メリンダゲイツ財団による）であるGlobal Polio Eradication Initiative (GPEI) の設置が決議されたこと、が挙げられる。さらに、ポリオ根絶のなかでも、根絶以後を視野にいたした、実験室封じ込めに関する方向性が示されることとなり、WHO global action plan for laboratory containment of wild poliovirusesが1999年（第2版が2003年）に刊行され、全国レベルでのポリオウイルス野生株の実験室での所有状況の調査による把握など、具体的な対策が示された。わが国でもこの時期からの累次の調査により、ポリオウイルス野生株の所有状況を調査しWHOへ報告した。



Polio Endgame Strategy 2019-2023, WHO(2019) Figure 2をもとに作成

図. ポリオ根絶に向けたタイムライン

その後、ポリオウイルスの実験室封じ込めの計画的な推進について、第3版にあたるWHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use (GAPIII)が2014年に刊行された。このGAPIIIでは、封じ込めの具体策、ウイルス保有施設に求められる要件などバイオリスクマネジメントの詳細が示されるとともに、特定の型のウイルスの封じ込めに連動した、経口生ワクチンの切り替え(型の配合や不活化)といった、根絶後をにらんだ、より具体的な方策が踏み込んで明示されることとなった。

わが国では、平成24(2012)年よりポリオウイルスの経口生ワクチンから不活化ワクチンへと切り替えを行い、平成27(2015)年、ポリオウイルスの保管状況調査の協力依頼や、不必要なポリオウイルスの廃棄の周知・協力依頼を行ってきた。さらに、平成30(2018)年からは、これまでの感染症法に基づく急性灰白髄炎の発生届(2類感染症)に加え、急性弛緩性麻痺(acute flaccid paralysis: AFP)についても5類感染症全数の届出としてサーベイランスを開始している。さらに、GAPIIIの主要テーマでもある、実験室封じ込めについては、国内のポリオウイルス保有認証施設の候補施設を絞り、その認証に向けた国内体制確立に向けた準備を進め、認証プロセスを開始したところであり、対応を進めているところである。

また、ポリオウイルスそのものの保有状況に加え、ポリオウイルスが含まれる可能性がある試料〔ポリオウイルスの感染性がある可能性がある試料(potentially infectious materials: PIM)〕についても、その試料の特徴によってはポリオウイルスに準じたバイオリスクマネジメントによる管理(あるいは不要なものは破棄)

が求められる始めている。本年、以前のポリオウイルス保管状況調査に協力いただいた施設を中心に、PIMの所有状況を調査しWHOへ報告したところである。

おわりに

今後は、ポリオウイルス根絶に向け、具体策を進めていくことになるが、ポリオウイルス保有施設の認証に向けた手続きなどを進めるとともに、PIMについても、より広い範囲の実験室等への情報提供を行い、今後の調査や対応の円滑化を図る必要がある。

参考文献

- 1) IASR 20: 181-182, 2009
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知, 「世界的なポリオ根絶に向けた, 不必要なポリオウイルスの廃棄について(周知及び協力依頼)」(健感発1211第1号), 平成27年12月11日
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/polio/dl/topics_20151211.pdf
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知, 「ポリオウイルス保管状況の調査について(協力依頼)」(健感発1217第1号), 平成27年12月17日
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000128661.pdf>
- 4) 厚生労働省 ポリオ(急性灰白髄炎)
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/polio/>
- 5) The Global Polio Eradication Initiative (GPEI)
<http://polioeradication.org/>
厚生労働省健康局結核感染症課
医療専門職(IDES 5期) 吉見逸郎

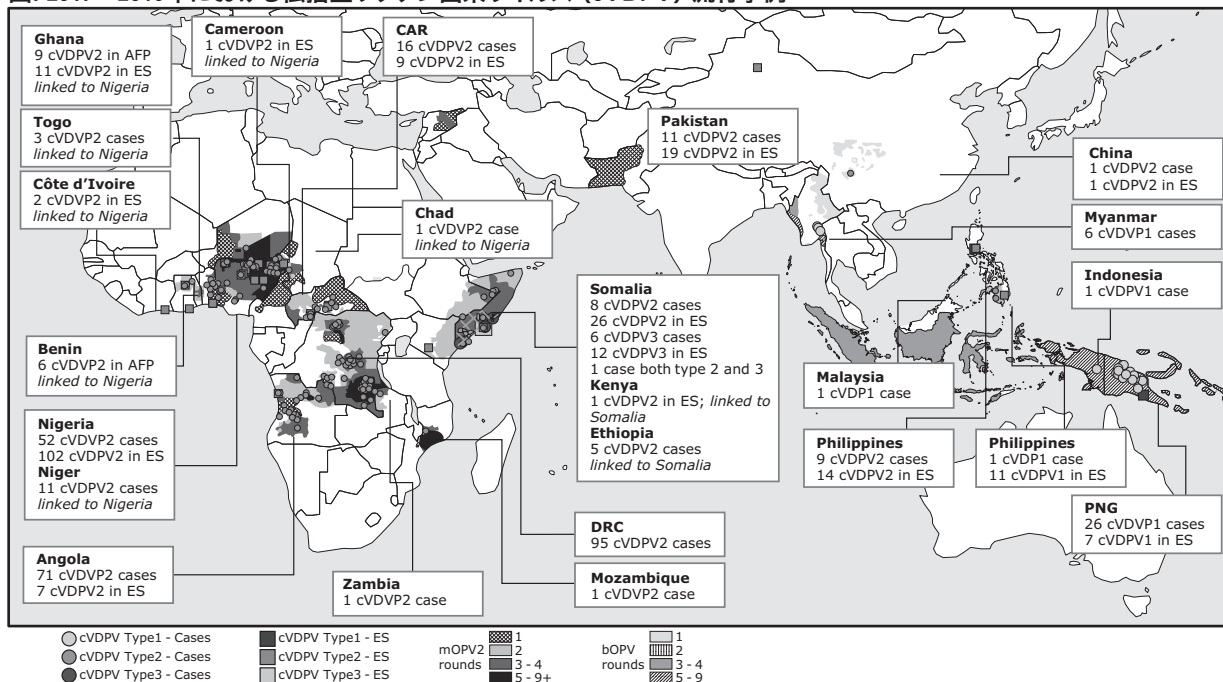
<特集関連情報>

世界ポリオ根絶計画の現状と病原体サーベイランス

野生株ポリオウイルス根絶の進捗

世界保健機関(WHO)を中心に進められている世界ポリオ根絶計画の目標はポリオワクチン, とくに弱毒化経口生ポリオワクチン(OPV)接種の徹底により, 世界中すべての国・地域において, 野生株ポリオウイルス伝播を終息させることにある。2015年9月に2型野生株ポリオウイルス根絶が宣言され, 3型野生株も2019年10月に根絶宣言がなされた。しかし, パキスタンおよびアフガニスタンでは, 広範な地域で1型野生株ポリオウイルス伝播が継続しており, 2019年のパキスタンの野生株ポリオ症例数は111例と, 前年同時期の8例と比較して急増している¹⁾(2019年12月24日現在)。

図. 2017～2019年における伝播型ワクチン由来ウイルス (cVDPV) 流行事例



2016年の三価OPV接種の世界的停止以降(2017～2019年)に発生したcVDPV流行のサマリー。cVDPV流行による各国のAFP症例数および環境検体からの検出数(ES)を図示。国ごとの網掛けは、単価2型OPV(mOPV2)、あるいは、二価OPV(bOPV)によるワクチン接種キャンペーンの実施と回数を示す。2019年11月WHO提供資料を一部改変(症例数および環境由来検出数は2019年12月10日現在)。

ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行

WHOは、2型ワクチン由来ポリオウイルス(VDPV)によるポリオ流行のリスクを考慮して、三価OPVから2型株を除いた二価OPVへの切り替えを進め、2016年5月までに、すべてのOPV使用国において、三価OPV接種を停止した²⁾。しかし、三価OPV接種停止後3年以上経過した2019年においても、アフリカの広範な地域(ナイジェリア、ソマリア、コンゴ民主共和国、アンゴラ等)で、大規模な2型VDPV流行が断続的に発生し、流行は多くのアフリカ諸国に拡大している¹⁾(図)。長年、ポリオフリーを維持してきたWHO西太平洋地域でも、ラオス(2015～2016年)、および、パプアニューギニア(2018年)で、1型VDPVによるポリオ流行が発生した。2019年には、フィリピンの広範な地域において、1型および2型VDPV流行が発生し、急性弛緩性麻痺(AFP)症例、環境検体、接触者等からVDPVが検出されている¹⁾。フィリピンの流行株との関連が示唆される1型VDPVは、マレーシアのサバ州でも検出されており、流行の拡大が危惧されている(図)。パキスタンでも、2019年7月以降、2型VDPV流行が発生し、2型ポリオウイルスに対する集団免疫が不十分な地域における2型VDPV伝播のリスクが、世界各地で顕在化している。

AFPサーベイランスとポリオウイルス実験室診断

AFPは、ポリオ様急性弛緩性麻痺、急性弛緩性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等、多様な臨床症状を示す疾患の総称であり、様々な要因がAFP発症に関与しうる。そのため、AFP症例に由来する糞便検体のポリオウイルス検査は確定診断として不可欠であり、野生

株あるいはVDPV伝播の迅速な探知のためにも、きわめて重要である³⁾。AFP症例のポリオウイルス検査は、WHOポリオ実験室ネットワークにより高度に標準化されている。定期的な精度管理を含む詳細な検査方法が規定されており、WHO認証ポリオ実験室で検査を実施する⁴⁾。AFP症例から、発症後できるだけ速やかに、2回糞便検体を採取し、RD細胞およびL20B細胞の2種類の細胞を用いてウイルス分離を行う。分離株は、ポリオウイルス特異的リアルタイムRT-PCR法により、ポリオウイルス型、ワクチン株か非ワクチン株かの型別を行う。非ワクチン株と判定された分離株は、VP1全領域の塩基配列を解析し、野生株、VDPV、あるいは、ワクチン株であるかを同定する。1型および3型ポリオウイルスの場合、OPV株と比較してVP1領域の塩基配列が1%以上の変異が認められた分離株はVDPVとしてWHOに速やかに報告する。2型については0.6%以上の変異が認められた場合にVDPVとするが、2016年の三価OPV接種停止後は、2型ワクチン株(Sabin 2株)検出事例についても報告の必要がある³⁾。日本では、2018年5月にAFPが感染症法の5類感染症全数把握疾患に追加され、より正確かつタイムリーなAFP発生動向の把握が期待できる⁵⁾。その一方、AFP症例からの検体採取や実験室診断については課題が残されており、ポリオウイルスを含むAFP病原体サーベイランス体制の整備が進められている⁶⁾。

参考文献

- 1) The Global Polio Eradication Initiative (GPEI) <http://www.polioeradication.org/>
- 2) 清水博之, IASR 37: 19-20, 2016

- 3) The Global Polio Eradication Initiative: Responding to a poliovirus event and outbreak.
<http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/sop-polio-outbreak-response-version-20193101.pdf>
- 4) 清水博之, エンテロウイルス (ポリオウイルスを含む), ウイルス検査法, 日本臨床ウイルス学会, 147-156, 2018
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課: 急性弛緩性麻痺の届出疾病への追加について
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/siryoushu_2_6.pdf
- 6) 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究」研究班: 急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/AFP/AFP-guide.pdf>
 国立感染症研究所
 ウイルス第二部・第二室 清水 博之

<特集関連情報>

感染症発生動向調査における急性弛緩性麻痺報告例のまとめ

背景

2014年に北米, 2015年に日本において脊髄の画像異常所見を伴う急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis: AFP) 症状を有する患者が複数報告され¹⁾, 急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis: AFM) の名称が提唱された²⁾。このAFMの疫学情報を把握する必要性が指摘されるようになったこと, また従来から世界保健

機関 (World Health Organization: WHO) より求められていたポリオ対策の一環として, 2018年5月1日から「急性弛緩性麻痺 (急性灰白髄炎を除く。)」が5類感染症 (全数把握疾患) に追加された。本稿では5類感染症のAFPとして届出された症例と, そのうちAFMが疑われる症例の疫学についてまとめた。

方法

AFP サーベイランスが開始された2018年第18週～2019年第49週の期間に報告された症例を集計した。

AFP症例のうちポリオとAFMについて下記の通りに分類し, 年別報告数を集計した。ポリオウイルスが検出された者をポリオ確定例, ポリオに関する検査実施中や検査実施の有無・検体の種類・結果が不明, または検体採取が不十分な者をポリオ保留例, 適切な検体採取による検査でポリオが否定された者をポリオ除外例と分類した。ポリオウイルス検査における適切な検体採取は, 発症後14日以内に24時間以上の間隔を空けて採取した2回の便検体とし³⁾, 検査方法は限定せずに集計した。また, 脊髄の画像異常所見を認める者をAFM疑い例とした²⁾。

ポリオ含有ワクチン接種歴は, 不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine: IPV) 3回以上 [経口生ポリオワクチン (oral polio vaccine: OPV) との組み合わせを含む] IPV 1-2回, OPV 2回, OPV 1回, 接種歴なし, および接種歴不明と分類した。

検出された病原体の集計から下記を除外した。サイトメガロウイルスは, 感染後数年にわたって尿あるいは唾液中にウイルスを排泄するため, 尿や唾液のみからウイルスDNAが検出された例は除外した。同様の理由により, 咽頭ぬぐい液のみからヒトヘルペスウイルス6 (Human herpesvirus 6: HHV 6), HHV 7, Epstein-Barrウイルス (EBウイルス) のウイルスDNAが検出された例も除外した。複数の病原体が記載されている者はそれぞれ集計した。

表1. AFP、ポリオおよびAFMの症例定義と報告数 (2018年第18週～2019年第49週)

病名	症例定義	報告数		
		合計	2018	2019
AFP	下記1-3を満たす者 1. 15歳未満 2. 急性の弛緩性の運動麻痺症状を伴う死亡, または当該症状が24時間以上持続 3. 非感染性の原因によらない	216	141	75
ポリオ	確定例: AFP症例のうちポリオウイルスが検出された者	0	0	0
	保留例: AFP症例のうち検査中, または検査実施の有無・検体種類や検査結果が不明, または検体採取が不十分な者 ^{a)}	201	133	68
	除外例: AFP症例のうち, 適切な検体 ^{a)} による検査 ^{b)} でポリオが否定された者	15	8	7
AFM	疑い例: AFP症例のうち脊髄の画像異常所見を認める者	64	49	15

AFP: acute flaccid paralysis/急性弛緩性麻痺; AFM: acute flaccid myelitis/急性弛緩性脊髄炎

^{a)}ポリオウイルス検査の「適切な」検体採取: 発症後14日以内に24時間以上の間隔を空けて採取した2回の便検体

^{b)}ポリオウイルス検査方法: ウイルス分離, ウイルスRNAの抽出等

(感染症発生動向調査: 2019年12月8日現在届出数)

表2. AFM 疑い例を除く AFP 症例と AFM 疑い例の特性比較 (2018年第18週~2019年第49週)

年齢 (歳)	AFM疑い例を除くAFP症例 (n=152)			AFM疑い例 (n=64)		
	全体	2018	2019	全体	2018	2019
中央値	4	4	6.5	3	3	7
四分位範囲	2~10	2~8	2~12.25	2~7	2~5	3~10.5
	AFM疑い例を除くAFP症例 n (%)			AFM疑い例 n (%)		
	合計	2018	2019	合計	2018	2019
性別						
男性	75 (49)	46 (50)	29 (48)	35 (55)	28 (57)	7 (47)
女性	77 (51)	46 (50)	31 (52)	29 (45)	21 (43)	8 (53)
ポリオ含有ワクチン接種歴						
IPV 3回以上 ^a	91 (60)	65 (71)	26 (43)	43 (67)	35 (71)	8 (53)
IPV 1-2回	2 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
OPV 2回	36 (24)	20 (22)	16 (27)	6 (9)	4 (8)	2 (13)
OPV 1回	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
接種歴なし	3 (2)	1 (1)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
接種歴不明	20 (13)	5 (5)	15 (25)	13 (20)	8 (16)	5 (33)
推定感染地域						
国内	138 (91)	85 (92)	53 (88)	58 (91)	44 (90)	14 (93)
国外	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
不明	14 (9)	7 (8)	7 (12)	5 (8)	4 (8)	1 (7)
検出された病原体 (重複を含む)						
エンテロウイルスD68	7	7	0	7	7	0
コクサッキーウイルス	9	3	6	4	4	0
エコーウイルス	2	2	0	1	0	1
エンテロウイルス型不明	1	0	1	0	0	0
ライノウイルス	5	2	3	5	3	2
パレコウイルス	7	2	5	0	0	0
アデノウイルス	4	1	3	0	0	0
カンピロバクター	2	0	2	0	0	0
その他	3	1	2	1	1	0
神経症状と神経学的所見						
弛緩性麻痺						
単麻痺						
上肢	23 (15)	16 (17)	7 (12)	9 (14)	9 (18)	0 (0)
下肢	15 (10)	10 (11)	5 (8)	5 (8)	3 (6)	2 (13)
対麻痺						
上肢	14 (9)	11 (12)	3 (5)	9 (14)	7 (14)	2 (13)
下肢	45 (30)	23 (25)	22 (37)	22 (34)	15 (31)	7 (47)
片麻痺	4 (3)	3 (3)	1 (2)	5 (8)	5 (10)	0 (0)
三肢	13 (9)	8 (9)	5 (8)	2 (3)	1 (2)	1 (7)
四肢	31 (20)	17 (18)	14 (23)	11 (17)	8 (16)	3 (20)
顔面	13 (9)	7 (8)	6 (10)	10 (16)	9 (18)	1 (7)
呼吸筋	9 (6)	4 (4)	5 (8)	8 (13)	8 (16)	0 (0)
深部腱反射低下	75 (49)	51 (55)	24 (40)	42 (66)	33 (67)	9 (60)
膀胱直腸障害	20 (13)	10 (11)	10 (17)	17 (27)	11 (22)	6 (40)
意識障害	10 (7)	6 (7)	4 (7)	8 (13)	7 (14)	1 (7)
感覚障害	23 (15)	11 (12)	12 (20)	14 (22)	8 (16)	6 (40)
小脳症状	7 (5)	3 (3)	4 (7)	2 (3)	2 (4)	0 (0)
不随意運動	3 (2)	1 (1)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
瞳孔散大	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他症状						
発熱	55 (36)	44 (48)	11 (18)	36 (56)	29 (59)	7 (47)
咳・鼻汁	37 (24)	26 (28)	11 (18)	26 (41)	23 (47)	3 (20)
喘鳴	6 (4)	5 (5)	1 (2)	5 (8)	4 (8)	1 (7)
嘔吐	12 (8)	6 (7)	6 (10)	7 (11)	7 (14)	0 (0)
下痢	12 (8)	6 (7)	6 (10)	2 (3)	2 (4)	0 (0)
便秘	15 (10)	10 (11)	5 (8)	6 (9)	5 (10)	1 (7)
検査所見						
蛋白細胞解離	12 (8)	8 (9)	4 (7)	5 (8)	4 (8)	1 (7)

AFP: acute flaccid paralysis/急性弛緩性麻痺; AFM: acute flaccid myelitis/急性弛緩性脊髄炎; IPV: inactivated polio vaccine/不活化ポリオワクチン; OPV: oral polio vaccine/経口生ポリオワクチン

^aIPV 3回以上: IPVとOPVを組み合わせ接種した例を含む

(感染症発生動向調査: 2019年12月18日現在届出数)

結 果

集計期間に AFP は 216 人が報告され、2018 年は 141 人、2019 年は 75 人であった (7 ページ表 1)。ポリオに関する分類では 201 人 (93%) が保留例であり、除外例は 15 人 (7%) であった。ポリオウイルスが検出され、AFP の届出を取り下げ、2 類感染症のポリオとして届出を行った症例はなかった。AFM 疑い例は 64 人であった。

AFM 疑い例を除く AFP 症例の年齢中央値は 4 歳 (四分位範囲 2~10 歳)、AFM 疑い例の年齢中央値は 3 歳 (2~7 歳) であり、いずれの群も 2018 年の方が 2019 年よりも低年齢児の報告が多かった (前ページ表 2)。ポリオ含有ワクチン接種歴は IPV 3 回以上、または OPV 2 回の者が 176 人 (81%) であった。推定感染地域は国内が 196 人 (91%)、国外が 1 人 (0.5%)、不明が 19 人 (9%) であった。47 人から 58 種の病原体の検出が報告された。最も多かったのはエンテロウイルス D68 (EV-D68) で 14 人から報告された。この全症例が 2018 年に報告され、うち AFM 疑い例が 7 人であった。その他のエンテロウイルスとしてコクサッキーウイルス 13 人、エコーウイルス 3 人、エンテロウイルス型不明 1 人が報告された。弛緩性麻痺は単麻痺が 52 人 (24%)、対麻痺が 90 人 (42%) であり、上肢 (23 人、11%) よりも下肢 (67 人、31%) に多かった。四肢麻痺は 42 人 (19%)、呼吸筋麻痺は 17 人 (8%)、顔面神経麻痺は 23 人 (11%) で報告された。神経症状以外の症状は、発熱が 91 人 (42%) と最も多く、次いで咳・鼻汁が 63 人 (29%) であった。ギラン・バレー症候群等でみられる髄液の蛋白細胞解離は 17 人 (8%) で報告された。

考 察

WHO は、ポリオ以外の原因による AFP の罹患率が 15 歳未満の小児 10 万人当たり年間 1 人と推測していることから、この発生頻度を AFP サーベイランスの感度を評価する指標として推奨している³⁾。日本の AFP 予想報告数は年間 154 人 (2018 年 10 月 1 日時点の国勢調査人口より計算) であり、2018 年は WHO の基準を満たす報告数であったが、2019 年は予想報告数の約半数であった (2019 年第 49 週時点)。2018 年は AFP 症例に占める AFM 疑い例の割合が 141 例中 49 例 (35%) と 2019 年 (20%) より高く、2018 年の AFP 報告数が 2019 年よりも多い一因と考えられた。

AFP として報告され、ポリオウイルスが検出された症例の報告はなかったが、報告例の 93% は保留例と分類した (7 ページ表 1)。ポリオウイルスが否定されていることを確認するために必要な情報を把握する仕組みを作ることが今後の課題と考えられた。

これまで、AFM の原因病原体としてコクサッキーウイルス A16、エンテロウイルス (EV)-A71、EV-D68 等の関連が疑われている^{1,4,5)}。本邦における AFP サーベイランスで AFM 疑い例と分類された者のうち、EV-D68 が検出されたのは 7 人であり、コクサッキーウ

ルスは 4 人であった。EV-A71 の報告はなかった。

制 約

ポリオウイルス検査結果や採取された臨床検体の情報は届出様式に含まれておらず、ポリオ保留例に除外例が含まれている可能性が高い。また検出された病原体の記載が必須ではないため、前述の病原体検出数は実際より少ない可能性がある。脊髄の画像検査が未施行の場合、届出票に記載のある「脊髄の画像異常所見あり」が選択されないため、AFM 疑い例は前述の人数よりも多い可能性がある。

謝 辞：平素より感染症発生動向調査にご協力いただいている関係者の皆様に深謝いたします。

参考文献

- 1) Chong PF, *et al.*, Clin Infect Dis, 2018
- 2) US CDC, AFM 2020 Case Definition
<https://www.cdc.gov/nndss/conditions/acute-flaccid-myelitis/case-definition/2020/>
- 3) WHO, Best practices in active surveillance for polio eradication
<https://www.who.int/polio-transition/documents-resources/best-practices-active-surveillance.pdf?ua=1>
- 4) US CDC, AFM Investigation
<https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/afm-investigation.html>
- 5) The UK AFP task force, Eurosurveillance, 2019
国立感染症研究所感染症疫学センター
新橋玲子 多屋馨子 土橋西紀 高橋琢理
砂川富正 森野紗衣子 新井 智 鈴木 基

<特集関連情報>

エンテロウイルス感染による急性弛緩性麻痺の病理

髄膜炎や脳脊髄炎などの神経病原性を発揮するエンテロウイルスとしてはポリオウイルスが代表的で、他にエンテロウイルス A71 (EV-A71) とコクサッキーウイルス B が知られている。一方、エンテロウイルス D68 (EV-D68) は発熱や鼻汁、咳、喘息様発作、あるいは呼吸困難等の重度の症状を伴う肺炎を含む様々な呼吸器疾患を呈すが、弛緩性麻痺を発症した患者の上気道から EV-D68 が検出された事例が欧米や日本などから報告されており、弛緩性麻痺患者/急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の一部における関連が疑われている。本稿ではこれらの神経向性エンテロウイルスによる急性弛緩性麻痺の発症病理について患者症例、あるいは動物モデルから得られた知見について紹介する。

ポリオと非ポリオエンテロウイルスによる麻痺の発症病理

定型的な麻痺型ポリオ (小児麻痺) は急性灰白脊髄炎 (acute anterior poliomyelitis) によるが、稀に球

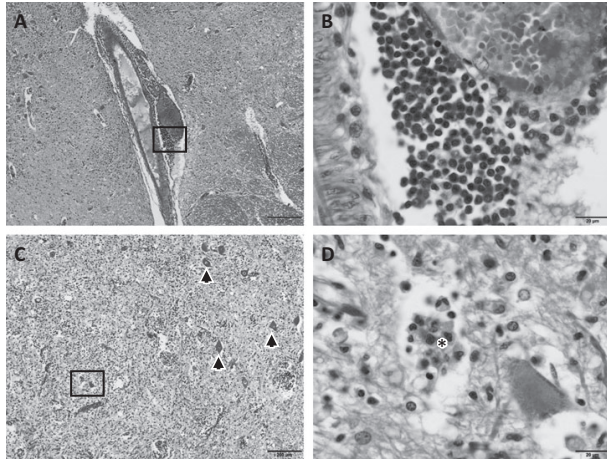


図1. 脳灰白質炎polioencephalitisと病理解剖学的診断された成人剖検例昭和30年代から当部にて保管されていた組織標本。A. 中脳に認められた髄膜炎所見。B. 拡大像。単核系細胞を中心とした細胞浸潤。C. 腰髄前角の急性灰白髄炎像。多くの神経細胞は消失し、激しい炎症像が認められる。矢印、残存する神経細胞。D. 拡大像。変性した神経細胞と多核白血球を伴う神経食現象(*)。

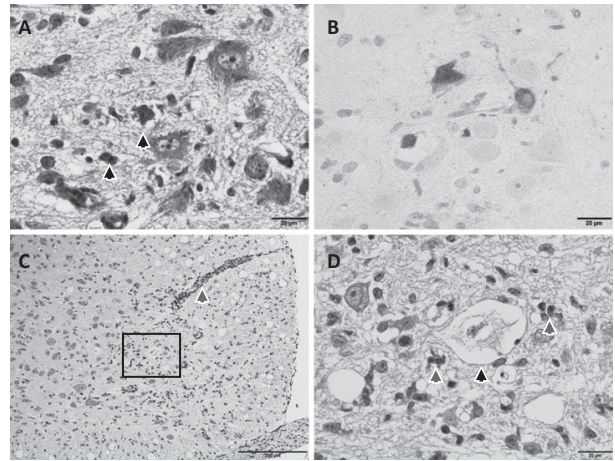


図2. エンテロウイルスD68脳内接種後の新生仔マウスにおける病変
A. 接種3日目の頸髄前角における神経細胞の萎縮、変性(黒矢印)。B. 同部位、免疫組織化学法によるウイルス抗原の検出。C. 接種6日目の頸髄前角における急性炎症像。グレイ矢印、血管周囲性細胞浸潤。D. 拡大像。変性した神経細胞(黒矢印)と多核白血球とミクログリアの浸潤(グレイ矢印)。

麻痺 (bulbar polio) を発症し呼吸障害により致死的となることもある。病理学的には脊髄や脳幹、大脳皮質に存在する運動神経細胞にウイルスが感染・伝播し灰白髄炎を引き起こすことに起因する¹⁻³⁾。特に下肢の麻痺が多く報告されるが、これは主に腰髄前角の病変に因るものである。また、その傷害の程度によって、四肢のいずれかに筋力低下や萎縮を後遺症として残すことがある。図1に昭和30年代に脳灰白質炎 polioencephalitis と病理解剖学的診断された成人剖検例の組織像を示した。

手足口病やヘルパンギーナの原因となるEV-A71も神経細胞に感染し、ポリオ様の麻痺を引き起こすことが知られているが、特に脳幹で激しい炎症が起きた場合に神経原性肺水腫を発症し致死的となるとされている^{2,3)}。また、コクサッキーウイルスBは心筋炎や膵炎の原因となるが、新生児や小児には無菌性髄膜炎、ポリオ様の麻痺や急性脳炎、さらに垂直感染の結果、胎児や新生児にウイルス血症による全身のウイルス感染症を引き起こすこともある¹⁻³⁾。これらの非ポリオエンテロウイルスによる麻痺は一般的に軽症で、多くは1～2カ月以内に治癒するとされる¹⁾。

ポリオをはじめとするこれらのエンテロウイルスの神経病原性については、主に非ヒト霊長類や新生仔マウス等の動物モデルを用いた病理学的研究によって理解されてきた⁴⁻⁶⁾。これらの神経向性エンテロウイルスはサルあるいは新生仔マウスの大型の錐体神経細胞にも感染する。高力価の野生型1型ポリオウイルスを静脈内接種するとサルは後肢から始まる進行性の弛緩性麻痺を発症する。これらの個体は典型的な急性灰白髄炎像を呈するが、急性期の個体では、脊髄前角にウイルス抗原陽性の大型の神経細胞が観察される。実験的感染サルにおいて、ポリオウイルスは錐体路(特に脊髄、視床と大脳皮質運動領の大型な神経細胞)に感染

が限局する一方で、EV-A71感染サルでは錐体路と錐体外路を含む中枢神経系の広範で強い炎症像を示した⁷⁾。ウイルスの宿主特異性はウイルスレセプターによって決定されていることが明らかとなっているが、ポリオではなぜ下肢の麻痺が多いか等、それぞれのウイルスによる神経症状の発症病理については未だ十分に理解されていない。

エンテロウイルス D68 感染症の病理像

病理解析が実施されたEV-D68感染後の脳炎患者の症例報告は、現在までに1例のみである⁸⁾。2008年秋、米国在住の健康な5歳男児の1例で、初症状は感冒様疾患、発症2日目には上腕に進行性の麻痺を発症し、4日目には膀胱麻痺、歩行困難となり急速に状態が悪化し死亡した。髄液からウイルスゲノム(VP1領域)が検出されたが、脳組織やホルマリン固定肺組織からは検出できなかった。病理診断は、出血を伴った急性肺炎と髄膜脊髄脳炎(meningomyeloencephalitis)であった。組織検索によって、髄膜、小脳、中脳、橋、延髄と頸髄に広範なリンパ球性の髄膜炎と脳炎が認められ、運動神経細胞に顕著な神経食現象が観察された⁸⁾。

我々は、2015年秋のEV-D68の流行時に感染症発生动向調査により分離された呼吸器疾患患者由来株⁹⁾を用いてEV-D68脳内接種後の新生仔マウスにおける病像を観察した。これらの動物は、接種5日目頃から前肢から始まる弛緩性麻痺を発症した。接種3日目の未発症個体の頸髄前角における大型の神経細胞では、ウイルス抗原が観察されたが、接種6日以降の発症個体では感染部位は炎症に置き換えられ、ほとんどウイルス抗原は検出されなかった(図2)。麻痺は3週間以上持続したが、これらの個体の脊髄前角では、炎症は終息し、大型の神経細胞の消失とアストログリアの置換が観察された。また、新生仔マウスにおいて、病変部付近の骨格筋にもウイルス感染とそれに伴う炎症像が

認められ、3週目には麻痺側肢の骨格筋の萎縮が観察された。以上のことから、AFM発症患者のMRI画像で認められる脊髄や脳幹の灰白質病変がウイルスに因るものであれば、ポリオとほぼ同様の感染病理であることが推察される。EV-D68のマウスの骨格筋親和性がヒトに外挿できるかは不明である。

参考文献

- 1) 青山友三ら編「ウイルス感染症の臨床と病理」医学書院 143-153: 200-202, 1991
- 2) Procop GW, *et al.*, Pathology of Infectious diseases: 188-192, 2015
- 3) Muehlenbachs A, *et al.*, J Pathol 235: 217-228, 2015
- 4) Bodian D. Am, J Public Health Nations Health 42(11): 1388-1402, 1952
- 5) Hashimoto I, *et al.*, Arch Virol 56: 257-261, 1978
- 6) Knipe DM, *et al.*, Fields Virology 6th Ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins: 490-530, 2013
- 7) Nagata N, *et al.*, J Gen Virol 85 (Pt 10): 2981-2989, 2004
- 8) Kreuter JD, *et al.*, Arch Pathol Lab Med 135: 793-796, 2011
- 9) 斎藤博之ら, IASR 38: 200-201, 2017

国立感染症研究所感染病理部

永田典代 長谷川秀樹

国立感染症研究所ウイルス第二部

清水博之

秋田県健康環境センター保健衛生部

斎藤博之

<特集関連情報>

地方衛生研究所におけるAFP病原体検査の現状と課題

世界保健機関 (WHO) は、ポリオ対策の観点から、各国で急性弛緩性麻痺 (AFP) を発症した15歳未満の患者を把握し、当該患者に対してポリオに罹患しているか否かの検査を実施することでポリオが発生していないことを確保することを求めている。

わが国においても、AFPを発症した15歳未満の患者に対してポリオウイルス検査が確実に実施されることを担保するために、2018年5月1日より「急性弛緩性麻痺 (急性灰白髄炎を除く。)」が5類感染症 (全数把握) の対象とされた¹⁾。これと関連して同年4月に、厚生労働科学研究費補助金研究班においてとりまとめられた「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」²⁾ (「手引き」) が公表され、AFPの届出に活用するように自治体宛の事務連絡が発出された。

表. 地方衛生研究所において何らかの病原体検査を実施したAFP症例と検査陽性率 (2018年12月中旬時点)

地衛研	AFP届出症例数 (検査実施地衛研数)	陽性数 (率)
都道府県 (48*)	86(31*)	28(32.6%)
政令市 (19)	41(14)	20(48.8%)
中核市等 (16)	0(0)	0(0%)
合計 (83)	127(45)	48(37.8%)

*大阪健康安全基盤研究所は2カ所 (森ノ宮センター、天王寺センター) を集計

しかしながら、本「手引き」は51ページに及ぶ詳細なもので、「実際にどこまでの検査を行うのか」という問い合わせが多く、地方衛生研究所 (地衛研) から寄せられたことから、地衛研全国協議会感染症対策部会として、「地衛研におけるAFP病原体検査」に関するアンケートを実施した (2018年12月4~17日)。

すべての地衛研 (83施設) から回答があり、アンケート回答時点までに地衛研での検査対象となったAFP届出症例は127例で、2018年の全AFP届出数141例の90.1%に相当した。83施設中、18施設は地衛研 (自治体) の方針としてAFP病原体検査を実施していなかったが、他の地衛研 (12)、国立感染症研究所 (5)、大学病院 (1) に検査を依頼していた。すなわち、AFP届出症例はすべて何らかの病原体検査を受けたと考えられる。表に示すように、127例の検査を実施したのは45施設で、全国の約半数の地衛研がAFP病原体検査を経験していた。127例中何らかの陽性結果を示したのは48例で、陽性率は37.8%であった (ただし、この45施設で実施された検査項目は同一ではない)。「手引き」では、AFP検査検体として5点セット (血液、髄液、呼吸器由来検体、便・直腸ぬぐい液、尿) を求めているが、検体別の検査陽性率を調べると、鼻咽頭由来検体で陽性率が最も高く、便検体がこれに続き、血液、髄液、尿では陽性率が低かった (次ページ図1)。病原体の検出方法としては、分離培養、ポリオウイルスを含むエンテロウイルス検出、PCR産物のDNAシーケンスが、多くの検査実施地衛研で行われていた (次ページ図2)。また、AFPとの関係が疑われているエンテロウイルスD68^{3,4)} 特異的検出も3割程度の検査実施地衛研で実施されていたが、ポツリヌス毒素検出はほとんど行われていなかった。

また、自由記載意見によると、多くの地衛研はAFP病原体検査の第一義的目的はポリオウイルスの否定であると感じており、このことと「手引き」に記載されているAFPの原因病原体に関する探索的検査との乖離が大きく、そのため、地衛研によって対応 (検査項目) が大きく異なっている。今後、行政検査として実施する病原体検査項目を整理する必要があると考えられる。

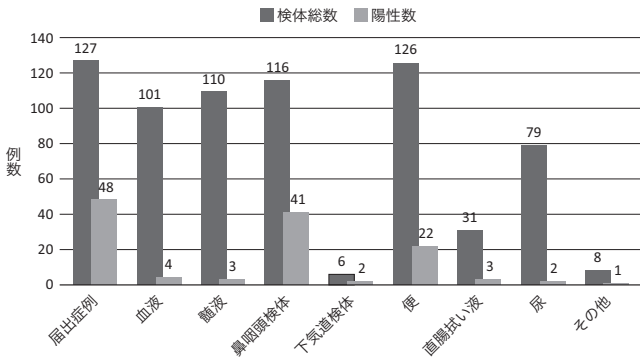
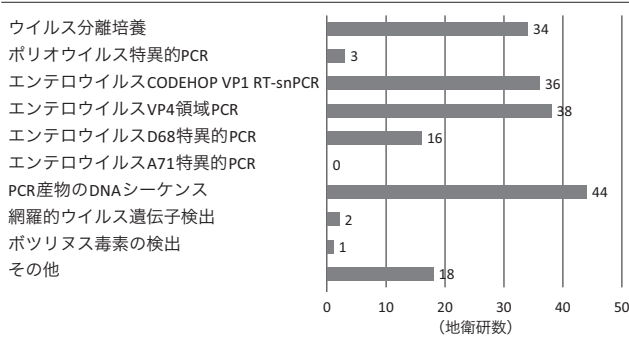


図1. AFP検査検体の種類別検体数と陽性数



*AFP届出症例 (127例) の検査を実施した45施設における検査法 (図中の数字は実施した施設数を示す)

図2. AFP病原体検査を実施した地衛研における検査法

引用文献

- 1) 「エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究」研究班 (厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) 急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き 2018年
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知 (健感発0410第1号) 2018年
- 3) Messacar K, *et al.*, Lancet Infect Dis 18 (8): e239-e247, 2018
- 4) Hixon AM, *et al.*, PLoS Pathog 13 (2): e1006199, 2017

愛媛県立衛生環境研究所
 四宮博人 山下孝育
 山形県衛生研究所 水田克己
 埼玉県衛生研究所 岸本 剛
 神奈川県衛生研究所 高崎智彦
 愛知県衛生研究所 皆川洋子
 神戸市環境保健研究所 飯島義雄
 岡山県環境保健センター 望月 靖
 福岡県保健環境研究所 梶原淳睦
 東京都健康安全研究センター 貞升健志
 千葉県衛生研究所 横山栄二

<特集関連情報>

急性弛緩性麻痺 (AFP) を認める症例からのEV-D68, EV-A71を含めた非ポリオエンテロウイルス検査

感染症法に基づく届出疾患としての急性弛緩性麻痺 [acute flaccid paralysis: AFP (ポリオを除く)] は、ポリオ様急性弛緩性麻痺、急性弛緩性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等、多様な臨床症状を示す疾患の総称であり、様々な要因がAFP発症に関与しうる。非ポリオエンテロウイルス (NPEV) は、その主要な病原体である。NPEVのうち、特にエンテロウイルスD68 (EV-D68) およびエンテロウイルスA71 (EV-A71) はAFPとの関連が強い重要なNPEVとして報告されている¹⁾。

ポリオウイルスは、RD-A細胞などの培養細胞によるウイルス分離の感度が良く、世界保健機関 (WHO) によるポリオ確定診断には培養細胞によるウイルス分離が必要とされている。しかし、ウイルス分離の感度は、NPEVの型や株により大きく異なる。そのため、臨床検体から直接、逆転写酵素連鎖反応 (RT-PCR) およびRT-リアルタイムPCRによる検出が多用されており、感度が良い方法が報告されている。本稿については、個別の検査法ではなく、AFP患者からのNPEV検査に関する現状を記録したい。

NPEVのうち、特にEV-D68については、2014年にEV-D68の流行とAFPの疫学的関連を強く示唆する報告が米国等でなされた。わが国では、2015年のAFP流行時に厚生労働省健康局結核感染症課通知 (2015年10月21日付) により全国的な積極的疫学調査がなされ、34名中9名のAFP患者から、EV-D68用に開発された高感度なRT-PCRにより、EV-D68ウイルス遺伝子を検出し報告した²⁾。EV-D68はエンテロウイルスDに分類されるが、風邪の主要な病原体であるライノウイルスに進化的・ウイルス学的に近い。通常のEVと異なり比較的酸性に弱く、通常のNPEVの分離に用いる37℃ではなく33℃で分離されやすいなどの特徴を有する。

ポリオウイルスもEV-A71も神経向性ウイルスであるが、髄液からの検出が困難であることが知られている。EV-D68も髄液からの検出は2015年の34名中1名のみからであった³⁾。NPEVの検出に際しては、髄液だけでなく、咽頭ぬぐい液や糞便など中枢神経系由来以外の検体からの検査を実施することが重要である。AFPを発症した段階で、発熱等の初期症状から日数が経過していることが考えられるので、真の意味での早期検体の採取は難しいが、できるだけ早期の検体採取が重要である。

AFP患者から最も高頻度に検出される病原体はNPEVであり、EV-D68やEV-A71以外のNPEVが検出されることもある。したがって、検査法は、1) EV-D68を高感度に検出できる方法、2) EV-A71を含む

NPEVを広く高感度に検出・同定できる方法を含む必要がある。日本が有するNPEVに対する全国的な病原体サーベイランスシステムを活かして、2015年の次のAFP流行に備える必要があった。そのため、厚生労働科学研究費補助金「エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究（研究代表者：多屋馨子）」において「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」にNPEV検査法を記載し、2018年4月に公開した。EVはRNAウイルスであり、変異が多いので、手法の確立・アップデートについては、国内での協力、国際協力が今後も重要である。

また、EV-D68の検査において経験されたことであるが、病原体検査のみでなく、脳脊髄の画像診断⁴⁾や神経生理学的な検査所見や臨床所見などを総合的に評価したうえで、病原体検出の診断的意義を評価することが重要である。それに直結する研究が厚生労働科学研究費補助金および日本医療研究開発機構（AMED）による研究班により続けられ、治療法および予防法の開発のために協力することが求められている。病原体検査について、地方衛生研究所と国立感染症研究所が重要な役割を担っている。多くの国では数年間隔でのAFP症例の多発事例を経験しており、今後もNPEVによるAFPに十分な警戒が必要である。

参考文献

- 1) Bitnun A, *et al.*, *Curr Infect Dis Rep* 20 (9): 34, 2018
- 2) Chong PF, *et al.*, *Clin Infect Dis* 66 (5): 653-664, 2018
- 3) Kimura K, *et al.*, *Neurol Clin Pract* 7 (5): 390-393, 2017
- 4) Okumura A, *et al.*, *Brain Dev* 41 (5): 443-451, 2019

国立感染症研究所感染症疫学センター
藤本嗣人 花岡 希 多屋馨子
国立感染症研究所ウイルス第二部
清水博之

<特集関連情報>

AFP症例の病原体診断には「周到な準備」と「現場の連携」が不可欠である—非流行期に診断されたEV-D68関連AFM症例の検討から—

はじめに

急性弛緩性脊髄炎（AFM）は急性弛緩性麻痺（AFP）の1つでありウイルス感染を契機に急激に発症する脊髄炎である。小児に好発し、多くは神経学的後遺症を残す¹⁾。原因病原体検出には急性期の適切な検体採取が不可欠であるが、臨床の現場ではしばしば困難であり検出率は高くない。本稿ではAFMの病原体診断を

確実に行うための重要な点を述べる。

急性弛緩性脊髄炎の病態について

エンテロウイルスD68（EV-D68）はエンテロ（腸管）ウイルス属にもかかわらず、腸管よりも気道で増殖しやすいユニークなウイルスである。主に喘息や気管支炎といった呼吸器疾患の起病病原体であるが、AFPなどの神経症状を呈する患者の気道からも検出されている。2015年秋に全国で多発したAFPはいずれも上気道症状に続いて出現しており、一部の症例の呼吸器由来検体からEV-D68が検出されたことからEV-D68とAFMの関連が強く疑われている¹⁾。しかし、麻痺症状出現後ではEV-D68の検出率は低下しており、2015年の本邦の報告ではAFM 59例中EV-D68が検出されたのは9例である²⁾。したがってAFMの原因の詳細は未だ「不明」とされており、原因病原体の同定率の向上は喫緊の課題となっている。


適切な検体採取に必要な点

当施設は「エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究」研究班（研究代表者：多屋馨子）の研究事業として中国・四国地区の小児科基幹病院にAFMなどの重症神経感染症診断の重要性を啓発し、急性期の検体採取法・保存法の指導を行った。慌ただしい急性期の臨床現場で複数の検体を迅速かつ適切に採取することは非常に困難である。現場スタッフの意見を踏まえた結果、急性期の正確な検体採取には、「事前の周到な準備」と「関連部所との連携」が必要であることが推察された。具体的には以下の3点である（次ページ表）。1つ目は、感染症の担当医を事前に決めておき、「重症神経感染症（AFPや急性脳炎・脳症）急性期には検体採取を行う」ことを関連スタッフに周知しておくことである。2つ目は複数の検体を採取するために5点セット（血液、髄液、咽頭ぬぐい液、尿、便）の採取容器を事前に準備しておくことである。3つ目は検体の適切な管理法を関連スタッフへ事前に確認しておくことである。マスクの適切な着用はスタッフの感染予防に加えて検体へのコンタミネーション予防にもなる。検査技師にはディープフリーザーの保存場所の確保と分注保存を依頼しておくことと良い。

2017年のEV-D68関連AFMについて

病原微生物検出情報（IASR）によるとEV-D68は2、3年おきに検出報告数が増加しており、最近では2015年と2018年秋に流行を認めた。これに対し2017年の報告例はわずか5例であり、このうち4例は喘息や気管支炎といった呼吸器疾患から検出され、1例はAFP症例から検出された⁴⁾。この1例は上記の指導施設の症例である。症例は2歳7か月の男児、感冒様症状の出現2日後よりふらつきを認め、さらに2日後に両下肢弛緩性麻痺が出現し受診をした。同施設では小児重症神経疾患に対する病原体検索のための検体採取につい

表. 適切な検体採取に必要な点

目的	事前準備	その他
① 急性期の検体採取の必要性をスタッフ間で認識・共有する	担当医*の決定 担当医はAFP症例受診時の対応をスタッフに周知しておく	受診後に主治医が行うこと ・保健所の届出 ・急性期の検体採取
② 複数の検体を採取する (5点セット)	検体採取1次容器 (右写真) (5点セット: 血液、髄液、咽頭ぬぐい液、尿、便)	
③ 採取した検体を適切に保存する (-70°C、分注)	スタッフへの指導・確認 看護師: 採取方法 コンタミ予防 検査技師: 分注の依頼 超低温冷凍庫の確認	

慌ただし急性期の臨床現場で、正確に検体採取と保存を行うために準備しておくべきこと

*担当医は主治医である必要はない

て関連部所内で前述の通り連携を取っていたため、来院当日に5点セットが適切に採取されていた。精査の結果咽頭ぬぐい液からEV-D68が検出され、本症例ではEV-D68とAFMの関連が示唆された³⁾。本症例からは2点重要なことが示されている。1つは適切に検体採取を行えばEV-D68の検出率が上がることである。もう1つはEV-D68の大規模な流行を認めておらずともAFMを発症しうることである。

考 察

AFMの疾患概念は2015年の多発を機に本邦でも認識されてきた。しかし未だに病原体の検出率は低い。原因として、①AFP出現後の検体検出時期が短いと推察されること、②AFPの症例数が少なくスタッフの病原体検索認識が不十分であること、③呼吸器由来検体や便を採取していないこと(症状が麻痺であるため、急性期の保存検体が髄液しか残っていない場合がある)、④採取検体の保存状態が不十分であること(RNAが分解されていることがある)、等が考えられる。これらの原因はいずれも事前に適切な情報を周知・把握することで対応可能である。AFMは急性疾患であるため発症時に必ずしも小児神経専門医が診療するとは限らない。したがって、すべての小児科医が適切に初期対応をするべき疾患であり、そのための啓発を今後とも継続していく必要がある。今回明らかになったもう一つの重要な点は、EV-D68の流行がたとえ小規模であってもAFMを発症することである。EV-D68は数年間に1回大きな流行をきたしているが、小規模な流行は日本のどこかで毎年おきている。すなわちAFPを診療した医師は常にEV-D68感染を疑い、速やかに検体(5点セット)を採取する必要がある。

おわりに

AFMは難治性疾患であり、病因・病態の解明のためには病原体診断率を向上しなければならない。そのためには「周到な準備」と「現場の連携」が不可欠で

ある。これらは実際にAFPが発症する前に念入りに行っておくことが望ましい。またEV-D68の流行の有無にかかわらずAFP症例をみたら速やかに5点セットの採取を行う必要がある。

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究」研究班: 急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/AFP/AFP-guide.pdf>
- 2) Chon PF, *et al.*, Clin Infect Dis 66 (5): 653-664, 2018
- 3) Hatayama K, *et al.*, IDCases, 17: e00549, doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00549. 2019
- 4) 月別エンテロウイルス68分離・検出報告数, 2005-2019年 (病原微生物検出情報: 2019年9月5日現在報告数)
https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/topics/ev68/151006/ev68mon_190905.gif

岡山大学病院

小児科 八代将登

<速報>

2019年8～9月の那覇市立病院におけるインフルエンザへの取り組み

当院の紹介

地方独立行政法人那覇市立病院は、昭和55(1980)年設立、病床数470床、職員数1,100人以上の急性期病院である。特徴として、24時間365日小児科医常駐の急病センターを有し、毎月4～5千人程の受診者を受

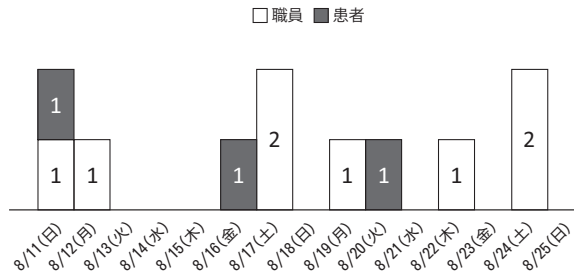


図1. 病棟Xの8月インフルエンザ発生件数(n=11)

け入れている。那覇市以外や県外・海外旅行者の受診者も、年々増加傾向である。

はじめに

沖縄県は、冬季の流行期インフルエンザ以外にも、1年を通してインフルエンザの発生が認められ、夏季であっても外来、院内におけるインフルエンザへの対応に追われることも少なくなかった。しかし、2019年は、これまでにない規模で夏の流行を認め、院内においては、インフルエンザ予防投与のあり方や、呼吸器感染症を疑う受診者が増加した際の、診療体制の柔軟かつ迅速な変更を余儀なくされ、院内での感染の伝播を極力抑えることに注力せざるをえない状況が発生した。本稿においては、当院における発生状況のまとめ、および院内における感染拡大防止の取り組みの概要について紹介するものである。

これまでの予防投与の基準

当院の抗インフルエンザ薬予防投与の基準が作成されたのは、2012年夏のインフルエンザを経験したことがきっかけである。この季節外れの夏季流行当時、ある部署において院内のアウトブレイクが終息するまで、3週間以上を要した。このアウトブレイクを契機に、当院の基準作成時の経緯から2～5日前後の発症が続いたことにより、日本感染症学会提言2012基準の2～3日以内より長めに、5日間を観察期間として基準を設定し、5日以内に同一病棟、同一経路で患者2名または職員3名にインフルエンザの感染が認められた場合に、病棟内の集団予防投与開始の基準とした。

2019年8月の病棟内アウトブレイクを経て

2019年8月中旬、病棟Xで、入院患者と家族からの感染とみられる職員がインフルエンザ様症状を発症し、インフルエンザAと診断された(図1)。患者は、入院3日目、その後の聞き取りから入院前の感染とみられた。この時点では、インフルエンザ確定患者の同室者と担当職員、ならびにその職員が担当した患者のみ抗インフルエンザ薬予防投与を行った。しかし、3日後、同病棟職員がインフルエンザ様症状を発症し、インフルエンザBと診断されるという新たな状況が発生した。続いて初発患者(インフルエンザA)の発症から7日目、入院患者1名、職員2名がインフルエンザAと診断されたという報告を受け(図1)、病棟内全員(関係職員および全入院患者)を対象とした集団

予防投与を開始し、病棟入院の受け入れを制限した。この時点で、発症した入院患者の感染要因として、行動歴からリハビリ室での感染を疑った。

その頃、県内では、8月14日にインフルエンザ定点患者報告10.82人となり注意報が発令されており、発熱外来患者も増加していた。このことも含め、病棟Xの患者全員に対しては、リハビリ室への移動を中止し、ベッドサイドでの訓練に変更した。その後のインフルエンザ発症者については、インフルエンザ様症状から臨床診断をされた患者1名と職員4名の計11名となり、最後の発症者の感染防護が開始される日を終息とカウントした場合の終息に至るまで14日間を要した。また、この期間に病棟X以外に6部署(病棟以外も含む)でインフルエンザAの発症者の情報があつたが、そのうち2病棟では、病棟Xと発生経路が同一だったため、病棟Xと同様に部署内集団投与を行った。6部署で同時発生のようにみえる状況が認められたが、調査により部署間の感染の関連はなく、いずれも単発の発生とみなされた。また、それぞれ長期化することはなかった。

以上の経験を踏まえ、2019年8月末より、患者を対象とした病棟内集団予防投与の開始基準を以下のように大きく2通りに変更した。

- ①患者において、2名以上がインフルエンザ様症状を発症し、迅速キットで1例でも確定した場合。
- ②患者に加えて、同一部署に勤務する職員あるいは(面会制限を行う前の段階で)入院患者の家族を含めて2名以上がインフルエンザ迅速検査により感染が確定した場合。

なお、②の入院患者の家族への対応は、非流行期(インフルエンザワクチンでカバーされない、主に6～9月を想定)においても迅速に入院患者の感染を予防する目的で導入したものである。また流行期と同様に、観察期間は5日以内とした。

2019年9月の大きな地域流行への対応と今後の課題

沖縄県内では、2019年第35週(8月26日～9月1日)にはインフルエンザの定点当たり患者報告数が20.31人、南部地域が多く特に那覇市内は27.50人となっていた。9月8日に急病センター受診者が急激に増加し、午後には急病センター滞在時間(受付～帰宅)が5～6時間になっていた。9月9日より外来入り口2カ所で、面会者への検温とかぜ症状チェックと、来院者すべてにマスク着用(無料配布)をしてもらう対応をとった。また9月は3連休が2回あり、急病センター受診者がさらに殺到する恐れを踏まえ、発熱外来を設置した。沖縄県・那覇市いずれも9月11日の週(第36週)からインフルエンザの流行は警報レベルに変わり、沖縄県全体では第38週(9月16～21日)の患者報告数が定点当たり52.22人となった。那覇市は、第38週の定点当たり83.25人をピークに第44週(10月28日～11月3日)に

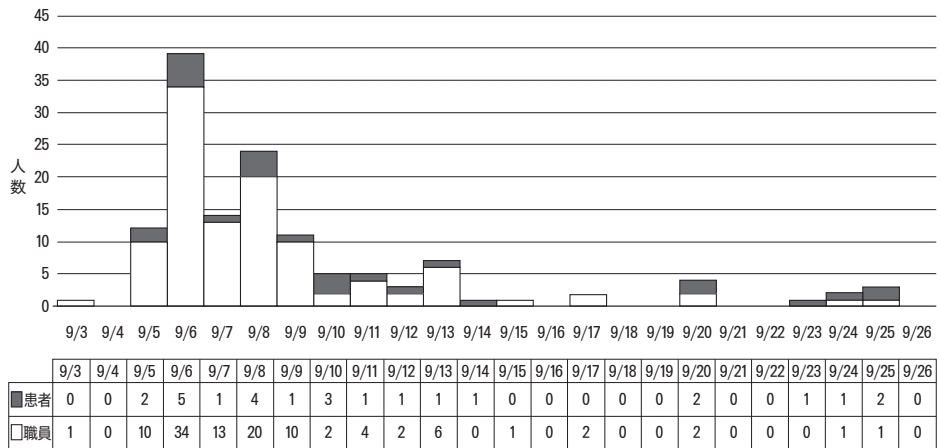


図2. 院内の9月インフルエンザ発生件数(n=135)

警報解除となった。

第36～39週の間当院を受診しインフルエンザの診断を受けた患者は1,179人であったが、うちインフルエンザに関連して入院に至った患者（院内感染を除く）は23人でいずれも軽症であった。9月3日～9月25日の間に、入院患者26名、職員109名、計135名がインフルエンザ様症状を発症し、迅速検査にて陽性の所見が得られた（すべてA型）（図2）。これらの状況に対し、9月全体で、延べ総数963回（同居家族が罹患した場合への対応で投与した場合、同一職員で複数回投与した場合も含む）の予防内服を実施した。この期間、予防内服をしていた職員4名（5日目に2名、6日目に1名、7日目に1名）がインフルエンザ様症状を発症し、迅速検査にてインフルエンザA型と診断された。うち、症状が遷延していた経過もあり、那覇市保健所の指示により検体を採取した1名については、さらに沖縄県衛生環境研究所にて遺伝子検査を実施したところ、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性遺伝子の検出があったとの報告を受けた。9月25日の患者1名の陽性確定を最後に患者における発症はなかった。聞き取りから、職員におけるインフルエンザ発症者の大半は、自宅にて家族（子供等）からの感染であったと考えられ、院内で感染防護策を徹底していても、季節外れの流行の際に、職員が家庭で感染予防を行うことが容易ではなかったことが示唆された。

10月より職員のインフルエンザワクチン接種が開始され、11月から抗インフルエンザ集団予防投与基準を緩和、部署内のワクチン接種が終了した時点で、病棟面会制限を解除した。また8月に入院患者の感染機会の場所と考えられ、9月の流行時には閉鎖していたリハビリ室での訓練について、マスク着用の条件のもとで再開した。

今回、8月のアウトブレイク後に定めた病棟内集団予防投与の開始基準により、9月の流行では、職員、患者ともに予防投与を2～3クール行うことになった部署もあった。予防内服を長期間継続することについて、

効果および副作用への懸念もあったが、9月のインフルエンザ対策では、大半の入院患者への感染拡大防止については成功裏に実施出来たと考える。入院患者において1人もインフルエンザの発症が確認されなかった部署も複数あり、特に新生児特定集中治療室（NICU）に関しては、面会者入室時の手洗い・マスク着用が徹底されており、指導が習慣化されていたことも要因と考えた。改めて、各部署に対する情報提供と感染防護策の徹底が重要であると感じた。

沖縄県では2018年に観光客の持ち込みによる麻疹が流行し、当時、当院では麻疹ウイルスを院内に持ち込ませないことを中心に対策を行った。今回も、入館・入室制限など、インフルエンザウイルスを院内に新たに持ち込まない点を中心に、職員の迅速な協力が得られたことが、とても有効であったと考える。しかし、通常業務にかなりの負担が及ぶため、来院者、入院患者の動線を考えた配置等を含む、あらかじめの感染対策を視野に入れた準備・対応に今後取り組んでいきたい。

地方独立行政法人 那覇市立病院
感染対策室CNIC 山城奈奈
総合内科ICD 知花なおみ

<国内情報>

妊婦梅毒の治療

梅毒は、代表的な性感染症（STI）の1つであり、妊娠中および出産中に母親から児に感染する可能性がある。梅毒の母子感染は先天梅毒を引き起こし、流産、死産、新生児死亡、早産、低出生体重、さまざまな先天異常および罹患率などの深刻な結果を引き起こす。世界保健機関（WHO）の推定では、2016年には世界中で988,000人の活動的な梅毒の妊婦と611,000人の先天梅毒症例が報告されている¹⁾。また、梅毒は死産の感染原因の第2位を示している²⁾。

注射用ベンザチンペニシリンG筋注（単回投与）は、WHOガイドライン³⁾および米国疾病管理予防セン

ター (CDC) ガイドライン⁴⁾で推奨されている先天梅毒の予防のための母体梅毒治療の唯一のレジメンであり、現時点で代替レジメンを推奨するのに十分な証拠はない。母体梅毒の代替治療に関する系統的レビューでは、注射用ベンザチンペニシリンG筋注以外のレジメンで治療された21人の梅毒妊婦が特定されている⁵⁾。エリスロマイシンとアジスロマイシンは胎盤関門を通過しないため、胎児の治療はできない⁵⁾。さらに、*Treponema pallidum* に対するマクロライド耐性が多くの国から報告されている⁶⁾。薬理学的にも添付文書上もテトラサイクリンとドキシサイクリンは妊娠第2期と第3期では禁忌である。また、母体梅毒の治療と先天梅毒の予防目的でセフトリアキソンを推奨するにはデータが不十分である^{4,7)}。日本では、2020年1月現在、注射用ベンザチンペニシリンGが使用できないことから、アモキシシリンやアンピシリンなどの経口ペニシリン薬が妊婦梅毒の治療に用いられてきた。妊婦梅毒治療と先天梅毒予防においてこれらのレジメンの有効性は報告されていないが、高用量アモキシシリン (6g/日) とプロベネシド (1g/日)、14日間投与で治療に成功した妊婦の報告は存在する⁸⁾。アモキシシリンやアンピシリンによる治療レジメンは、日本性感染症学会の「性感染症 診断・治療ガイドライン2016」⁹⁾、「日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会の産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編2017-」¹⁰⁾にも記載されている。これらのガイドラインでは、梅毒治療は、経口アモキシシリンまたはアンピシリン1,500mg (1日3回500mgの投与) 連日投与を第一選択とし、第1期は2~4週間、第2期では4~8週間、第3期以降では8~12週間を必要とすると記載されている。また、無症候梅毒では、カルジオリピンを抗原とする検査で抗体価が16倍以上を示す症例は治療することが望ましいと記載がある。投与期間は、感染時期を推定し、その期の梅毒に準じるが感染後1年以上経過している場合や、感染時期の不明な場合には、8~12週間とすることも記載されている^{9,10)}。

日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会の「産婦人科診療ガイドライン-産科外来編2017-」¹¹⁾には、①妊娠初期に病原菌である *T. pallidum* と交叉抗原性を有する脂質、カルジオリピンを抗原とする非特異的検査 (STS: serological test for syphilis) と、*T. pallidum* そのものを抗原とする特異的検査 (TPHA 法, FTA-ABS 法のうち1法) を組み合わせてスクリーニングを行う、②妊婦で感染があったと判断された症例では、病期分類を行い、治療不要と考えられる陳旧性梅毒と明らかに診断される例や治療歴がありSTS法抗体価8倍以下かつ特異的検査法陽性例以外は速やかにペニシリンを中心とした抗菌薬投与を行う、③抗菌薬治療を行った妊婦では妊娠28~32週と分娩時にSTS法を行い、治療効果を判定する、④抗菌薬治療を行った妊婦

では妊娠中期に超音波検査を行い、胎児肝腫大、胎児腹水、胎児水腫、胎盤の肥厚の有無を確認することが示されている。

西島、川名らは、経口アモキシシリンまたはアンピシリンによる妊婦梅毒の治療に関して全国的な多施設後ろ向き研究を実施し、活動性妊婦梅毒80人のうち、21%が先天梅毒をきたしたことを報告している¹²⁾。妊婦梅毒早期26例では、先天梅毒症例率は0%で、妊婦梅毒後期45例では、先天梅毒症例率は33%であった。少なくとも出産の60日前に治療を開始した57人の妊婦梅毒患者のうち、先天梅毒発生率は14%であった。この研究により、経口アモキシシリンまたはアンピシリンは、妊婦梅毒後期では先天梅毒発生を予防するのに効果的ではなかったが、妊婦梅毒早期では先天梅毒発生をある程度予防できた可能性があることが明らかになった。これらのことから、先天梅毒予防のために、日本でも注射用ベンザチンペニシリンG筋注 (単回) の早期の臨床再導入が強く望まれる。

文献

- 1) Korenromp EL, *et al.*, PLoS One 14: e0211720, 2019
- 2) Lawn JE, *et al.*, Lancet 387: 587-603, 2016
- 3) WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis), 2016
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf?ua=1>
- 4) Workowski KA, *et al.*, MMWR Recomm Rep 64: 1-137, 2015
- 5) Roberts CP, *et al.*, Sex Transm Dis 46: 637-640, 2019
- 6) Molini BJ, *et al.*, Sex Transm Dis 43: 579-583, 2016
- 7) Zhou P, *et al.*, Sex Transm Dis 32: 495-498, 2005
- 8) Katanami Y, *et al.*, Emerg Infect Dis 23: 827-829, 2017
- 9) 日本性感染症学会, 性感染症 診断・治療ガイドライン 2016: 48-52
http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2016_v2.pdf
- 10) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2017: 16-19
http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2017.pdf
- 11) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン 産科編2017: 381-385
http://www.jsog.or.jp/uploads/files/medical/about/gl_sanka_2017.pdf
- 12) Nishijima T, *et al.*, Emerg Infect Dis 2020, in revision

愛知医科大学大学院医学研究科
臨床感染症学 三嶋廣繁

＜国内情報＞

アニサキス食中毒事例から抽出された胃寄生虫体の分子同定結果 (富山県)

アニサキス食中毒は、アニサキス科の寄生虫の幼虫が、主に胃壁に刺入することで引き起こされる。本食中毒の病因物質は、アニサキス属およびシュードテラノバ属に分類される2属のアニサキス科線虫であると明記され、前者はイルカおよびクジラが、また後者はアザラシなどの海生ほ乳類が終宿主の役割を果たし、その胃に成虫が寄生する。アニサキス食中毒は全国で発生を認め、主要な病因物質は *Anisakis simplex* であるとされてきたが、本虫は近年、複合種として取り扱われ、3種類の同胞種、すなわち *A. simplex sensu stricto* (狭義の *A. simplex*)、*A. pegreffii*、*A. berlandi* に分類することが一般的となってきた¹⁾。これらの中でも、*A. simplex sensu stricto* によりアニサキス食中毒を発症する症例が極めて多く、*A. pegreffii* による症例は少数に留まることが、わが国の患者を対象とした検討から分かっている (*A. berlandi* による人体症例の記録はない)。アニサキス食中毒の病因となる食品は魚介類で、サバ (マサバとゴマサバの総称) である場合が最も多い。これ以外にもカツオ、サケ、サンマなど、多種類の魚介類が病因食品として報告されている。中でもマサバに関しては、*Anisakis simplex* の寄生状況が同胞種レベルで詳しく調べられ、太平洋を産地とするマサバには *A. simplex sensu stricto* が多く、東シナ海・日本海産のマサバには、*A. pegreffii* が多いことが明らかにされている²⁾。また、*A. simplex sensu stricto* は *A. pegreffii* に比べて、漁獲後に鮮魚体内において、内臓から筋肉へ移行する率が高く、アニサキス食中毒のほとんどが *A. simplex sensu stricto* を原因として発生する根拠と考えられている^{2,3)}。

従来、富山県ではアニサキス食中毒に関する調査は、積極的には実施されてこなかった。しかしながら、全国でアニサキス食中毒の届出が増加するのと軌を一にして、本県でもアニサキス食中毒が増加傾向を示した。そこで、当研究所では患者から抽出されたア

表. アニサキス食中毒患者が喫食した原因魚種および患者から検出された虫体の分子同定結果

魚種	As ^{a)}	Ap ^{b)}	計 ^{c)}
サバ	10	0	10
アジ	0	2	2
カツオ	2	0	2
イワシ	1	0	1
ブリ	1	0	1
不明	13	0	13
計	27	2	29

a) As, *Anisakis simplex sensu stricto* (狭義の *Anisakis simplex*)

b) Ap, *A. pegreffii*

c) 2018年1～6月に富山県で発生した事例の解析結果 (29例)

ニサキスの分子同定を行政検査として実施した。本報告では、2018年1～6月にかけて本県で発生したアニサキス食中毒事例に由来する虫体29隻のPCR-RFLP法⁴⁾による分子同定結果について報告する。各事例からは虫体が1隻ずつ検出された。原因食品として推定された魚種は、サバが10件と最も多く、次いでカツオとアジが各2件、イワシとブリが各1件ずつであり、不明が13件であった (表)。不明は、複数の魚種が含まれていたため、原因となった魚種を推定できなかったものであるが、うち7件はサバを含んでいた。病因物質となる虫体の同定結果は、27件が *A. simplex sensu stricto*、2件が *A. pegreffii* であった。この2件の *A. pegreffii* は、県東部で近接する2軒の鮮魚店が5月下旬あるいは6月上旬に販売したアジの刺身に由来すると推定され、同じ時期に同じ海域で漁獲されたアジが病因食品になったと考えられた。なお *A. pegreffii* による食中毒事例2件のうち1件は、患者が腹痛の他に全身のかゆみと蕁麻疹症状を呈した。当該患者は以前にアニサキスを摂取し、感作されていた可能性が考えられた。アニサキス食中毒の病因が *A. pegreffii* であると確定された事例は極めて少なく^{4,5)}、今回の報告は日本海の魚種とアニサキス食中毒の発生状況を解析するうえで、貴重な情報になると考えられた。

参考文献

- 1) 杉山 広, 日獣会誌 81: 581-586, 2018
 - 2) Suzuki J, *et al.*, Int J Food Microbiol 137: 88-98, 2010
 - 3) 鈴木 淳ら, 東京都健康安全研究センター年報 62: 13-24, 2011
 - 4) Umehara, A, *et al.*, Parasitol Int 56: 211-215, 2007
 - 5) 鈴木 淳ら, IASR 38: 71-72, 2017
- 富山県衛生研究所 綿引正則 内田 薫 金谷潤一
加藤智子 木全恵子 磯部順子 大石和徳
富山県厚生部生活衛生課 東崎香奈
富山県新川厚生センター 關口健治 堀田 和
国立感染症研究所寄生動物部 森嶋康之 杉山 広

訂正のお詫びとお願い

IASR Vol. 40 No.12掲載記事中に誤りがありました。以下のように訂正くださいますよう、お願い申し上げます。

* p2 左段本文上から8行目～18行目

以下に訂正原稿を掲載しておりますのでご参照ください。
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/rotavir-m/rotavir-iasrtpc/9266-478t.html>

* p2 右段本文上から10行目

誤: A群254事例

↓

正: A群219事例

* p3 図3の差し替え

以下に訂正図を掲載しておりますのでご参照ください。
<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2019/12/478tf03.gif>