

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.42 No. 1 (No.491)

2021年1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)

疫学：慢性C型肝炎3，C型肝炎の診断・治療5，石川県における肝炎ウイルス検診陽性者に対するフォローアップシステム6，肝炎医療コーディネーター8，C型肝炎からの肝臓がん9，肝炎患者に対する差別偏見の実態調査とその対策11，C型肝炎ウイルス発見前後12，SARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査（2020年10月26日現在）14，バスツアー関連COVID-19集団感染事例（2020年10月）17，COVID-19レジストリデータを用いた年齢別症例致命割合19，新宿区繁華街におけるいわゆる「接待を伴う飲食店」におけるCOVID-19の感染リスクに関する調査研究（中間報告）21，検体中のSARS-CoV-2ウイルスコピー数とウイルス力価に係る考察22，短期間に仙台市内で集積したEHEC O157 VT2の発生状況および分子疫学解析結果24，急性脳症との鑑別を要した乳児ボツリヌス症の1例26

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C型肝炎 2006年4月～2020年10月

急性C型肝炎は、フラビウイルス科ヘパシウイルス属のC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) 感染による急性肝炎である。

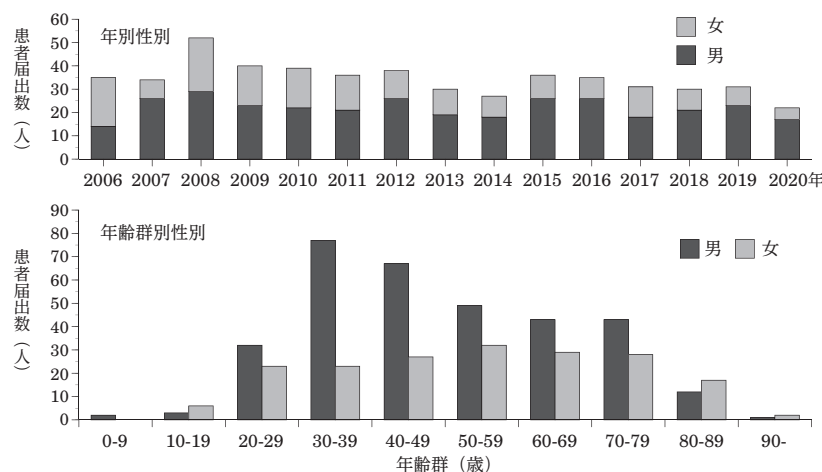
HCV 感染後15～160日 (平均7週間) の潜伏期間を経て、全身倦怠感、感冒様症状、食欲不振、悪感、嘔吐などの症状で急性肝炎を発症したのち、30-40%ではウイルスが検出されなくなり、治癒するが、残りの60-70%はHCVキャリアになり、多くの場合、急性肝炎からそのまま慢性肝炎へ移行する。HCVに感染しているものの症状がない無症候性キャリアはHCV感染者の20-30%を占めると考えられている。慢性肝炎から自然寛解する確率は約0.2%と非常に低く、10-16%の症例は初感染から平均20年の経過で肝硬変に移行すると考えられ、肝硬変に至った症例は年間5%以上と、高率に肝細胞がんを発症するとされている。肝がん死亡総数は、以前は年間3万人を超えたが、2000年頃から減少傾向になっている (国立がん研究センター「がん登録統計」1958～2018年)。2000年以降HCVキャリア率の減少が報告されている (本号3ページ)。C型肝炎の診断は、主にHCV抗体検査とHCV RNA定量検査を組み合わせで行われる。2014年からは、効果や副作用に問題があったインターフェロンを用いずに、直接作用型抗ウイルス薬

(direct acting antivirals: DAAs) を用いた治療が行われるようになり、95%以上の症例において、治療終了24週間後に血中よりHCV RNAが検出されない状態、すなわちsustained virological response (SVR) が得られるようになっている (本号5ページ)。

感染症発生動向調査に基づく届出

C型肝炎の発生動向の把握は、1987年に感染症サーベイランス事業 (厚生労働省の予算事業) の対象に加えられ、全国約500カ所の病院定点から月単位の報告による調査として開始された。その後1999年4月の感染症法施行により、4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、さらに2003年11月の感染症法の改正に伴い、5類感染症の「ウイルス性肝炎 (E型肝炎及びA型肝炎を除く)」に分類され、その発生動向が監視されている。届出対象は急性肝炎のみであり、慢性肝炎や肝硬変、肝がんは含まれない。急性C型肝炎と診断したすべての医師に、診断後7日以内に保健所への届出が義務付けられている (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-05-02.html>)。本報告では、感染症法の下で、届出票が改定された2006年4月～2020年10月に診断・届出された急性C型肝炎についてまとめる。

図1. 急性C型肝炎患者の年別性別/年齢群別性別届出状況, 2006年4月～2020年10月 (n=516)



(感染症発生動向調査：2020年11月10日現在届出数)

期間中の「ウイルス性肝炎 (E型肝炎及びA型肝炎を除く)」の届出のうちC型肝炎は516例 (2020年11月10日現在) であった。急性C型肝炎と診断された年当たり届出数は23-58例 (男性14-31例, 女性5-27例) である (図1)。

性別・年齢分布：2006年4月～2020年10月に届出された516例は、男性329例, 女性187例で、男女比 (男/女) は1.8であった。各年の男女比は2006年には0.7であったが、2020年には3.6と、経年的に上昇がみられた (図1)。年齢群別では、男性は30代にピークがみられ、女性は

(2ページにつづく)

(特集つづき)

表. 都道府県別急性C型肝炎患者届出数, 2006年4月~2020年10月

都道府県	届出数	100万当たり*	都道府県	届出数	100万当たり*
北海道	16	2.97	滋賀県	5	3.54
青森県	1	0.76	京都府	12	4.60
岩手県	1	0.78	大阪府	74	8.37
宮城県	5	2.14	兵庫県	20	3.61
秋田県	0	0.00	奈良県	7	5.13
山形県	1	0.89	和歌山県	10	10.37
福島県	5	2.61	鳥取県	1	1.75
茨城県	8	2.74	島根県	1	1.44
栃木県	9	4.56	岡山県	27	14.05
群馬県	11	5.58	広島県	20	7.03
埼玉県	18	2.48	山口県	2	1.42
千葉県	10	1.61	徳島県	1	1.32
東京都	113	8.36	香川県	3	3.07
神奈川県	24	2.63	愛媛県	6	4.33
新潟県	2	0.87	高知県	7	9.62
富山県	2	1.88	福岡県	29	5.68
石川県	2	1.73	佐賀県	0	0.00
福井県	5	6.35	長崎県	6	4.36
山梨県	1	1.20	熊本県	1	0.56
長野県	6	2.86	大分県	2	1.72
岐阜県	1	0.49	宮崎県	8	7.25
静岡県	9	2.43	鹿児島県	8	4.85
愛知県	11	1.47	沖縄県	3	2.09
三重県	2	1.10	総計	516	4.06

*人口は2015年国勢調査を基にした

(感染症発生動向調査: 2020年11月10日現在届出数)

20~70代に多く, 明らかなピークがみられなかった。10代以下の小児や90代の高齢者の届出は少なかった(前ページ図1)。

都道府県別届出状況: 届出された516症例は, 東京都113例, 大阪府74例の順に届出数が多く, 23県は5例以下であった(表)。人口100万人当たりの報告数では, 岡山県, 和歌山県, 高知県の順に多かった。

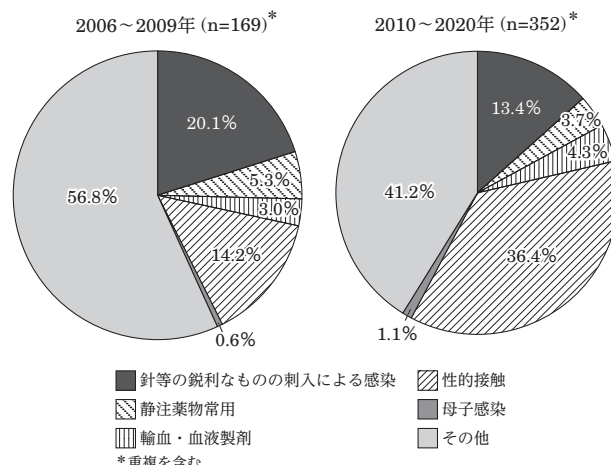
症状: 516例の症状および所見(複数回答を含む)は, 肝機能異常が435例(84%), 全身倦怠感264例(51%), 黄疸177例(34%)である。劇症肝炎は4例(0.8%)であった。2006年4月~2020年10月における届出時点での死亡は1例であった。

感染原因: 516例の感染原因/感染経路は, 確定47, 推定450, 不明19であった。推定のうち, 209例に“不明”の記載があった。不明を除く288例で報告された感染原因/感染経路は複数回答を含め489(その他241例)あり, 性的接触120例(25%), 針等の鋭利なものの刺入(刺青, ピアス, カミソリ等)81例(17%), 静脈薬物使用22例(4.5%), 輸血/血液製剤20例(4.1%), 母子感染5例(1.0%)であった。516例の感染原因/経路(複数回答を含む)を, 2006年4月~2009年12月の前半と2010年1月~2020年10月の後半に分けると, 前半ではそのほかが57%を占めたが, 後半では性的接触が36%と増えたものの, そのほかが依然として41%を占めていた(図2)。

まとめ(今後の課題)

最近, 数年間の急性C型肝炎の届出数は年間23-58例の範囲でほぼ横ばいで推移している。肝臓は「沈黙の臓器」と呼ばれ, 自覚症状がなく感染に気がついていない感染者もかなりいる可能性があり, 感染症発生動向調査への届出数が, 実際の感染者数を反映していない可能性が考えられている。特に自覚症状がなくても, 健康診断等の機会に, 肝炎の検査を受けたことのない人は検査を受け, 陽性ならば早期に受診することが強く

図2. 急性C型肝炎の感染原因/感染経路の割合, 2006年4月~2020年10月



(感染症発生動向調査: 2020年11月10日現在届出数)

推奨される。また, 医師においてもHCVによる急性ウイルス性肝炎患者を診察した際には, 感染症法に基づき, 速やかに(7日以内)に感染症発生動向調査に届出することが望まれる。感染症発生動向調査に集約される情報は予防対策等を検討する上で重要である。

主に医療機器の使い回しを徹底的に排除したことや, 輸血や汚染された医療機器等を介して伝播していたHCVの感染リスクは, 輸血用血液のスクリーニング検査として感度の高い核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT)を導入したことで, 大きく減少した。一方, HCV抗体検査やHCV RNA定量検査による検査診断法も確立され, 慢性C型肝炎に移行してもHCVに対して有効なDAAを用いた治療により, 約95%の患者をSVRの状態にすることが可能となってきた。C型肝炎は「治る病気」になりつつある。

世界保健機関(WHO)は2030年までにウイルス性肝炎の排除を目的にしている。日本においては, 多くの人が肝炎検査を「受検」し, 感染が疑われれば医療機関を「受診」し, 必要に応じて標準的な治療を「受療」し, さらには「受療」後も肝がんの発症リスクを考慮して定期受診等を支援する「フォローアップ」の4ステップを実施できる体制の確保や(本号6ページ), またその調整役としての「肝炎コーディネーター」の育成等(本号8ページ)を, 国, 自治体, 医療機関が協力して行う事で肝炎対策を推進している。一方, 約95%の症例でSVRを得られるようになったものの, SVR後の発がんの対策や(本号9ページ), 肝炎ウイルス感染者への偏見や差別による被害防止への効果的な方法等も, 解決していかなければならない問題である(本号11ページ)。

なお, 2020年のノーベル生理学・医学賞にアメリカの国立衛生研究所などの研究者3人が選ばれた(本号12ページ)。3人は, C型肝炎ウイルスの発見によって多くの慢性肝炎の原因を明らかにし, 輸血などの際の検査ができるようにしたほか, 有効性の高い治療薬の開発に道を開いたことが評価された。

＜特集関連情報＞

疫学：慢性C型肝炎

2020年のノーベル生理学・医学賞は、「C型肝炎ウイルスの発見」に功績したとして、米国立衛生研究所 (NIH) のハービー・アルター名誉研究員、カナダ・アルバータ大学のマイケル・ホートン教授、米ロックフェラー大学のチャールズ・ライス教授の3氏に授与された。C型肝炎ウイルス (HCV) にかかわるものの1人として、30年間の基礎医学的、臨床的、疫学的側面からみた変遷を思うと感慨深い。1989年、C型肝炎ウイルスが世界で初めてクローニングされた。それまで、日本の肝がん原因の約17-18% (1990年) はB型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染に起因していると推定されたが、それ以外、すなわち肝がんの80%以上は非A非B型肝炎に起因するものと考えられていた。C型肝炎ウイルスの発見後、関連抗体測定系が次々に開発され、それまで非A非B型肝炎と考えられていたものの大部分がこの病因ウイルスによる肝炎であることが明らかになった。

本稿では、C型肝炎ウイルスの感染状況について、初回供血者集団および肝炎ウイルス検査受検者集団を対象とした大規模資料を用いて年齢階級別のHCV抗体陽性率の動向について疫学的視点から紹介したい。

1. 初回供血者集団におけるHCV抗体陽性率

1995年から2016年の全初回供血者を4期 (【BD-a】: 1995~2000年3,485,648人, 【BD-b】: 2001~2006年3,748,422人, 【BD-c】: 2007~2011年2,720,727人, 【BD-d】: 2012~2016年2,054,566人) に区切り、それぞれの

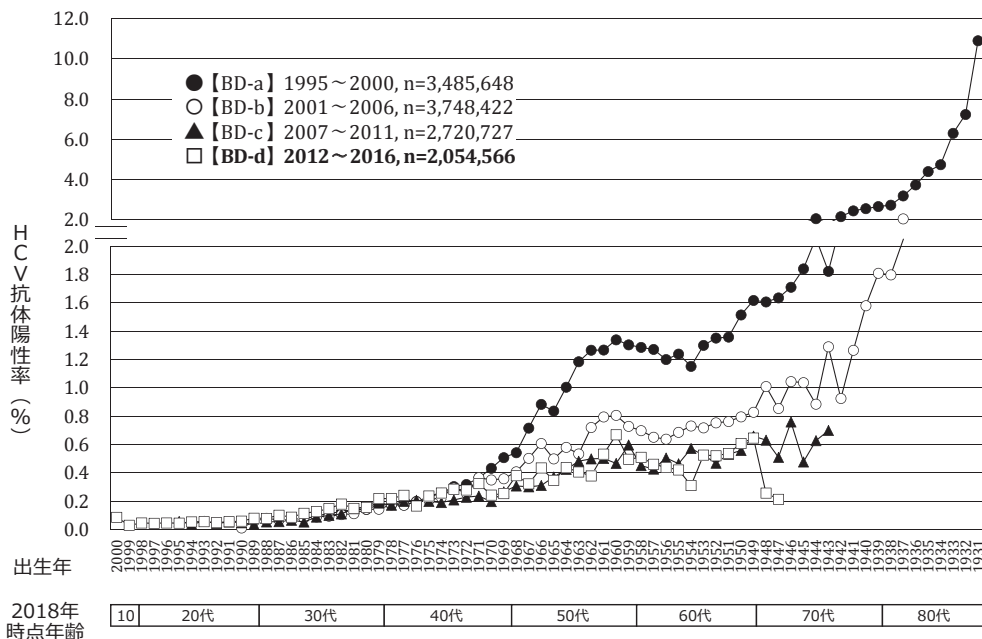
期で年齢別にHCV抗体陽性率を算出している。

初回供血者集団におけるHCV抗体陽性率を図1に示す。1995~2000年【BD-a】ではHCV抗体陽性率は0.49% (95% CI: 0.48-0.50%), 2001~2006年【BD-b】では0.26% (95% CI: 0.26-0.27%), 2007~2011年【BD-c】では0.16% (95% CI: 0.16-0.17%), 2012~2016年【BD-d】では0.13% (95% CI: 0.13-0.14%) をそれぞれ示し、調査時期が近年でより低い値を示している。2018年時点60代以上の集団ではHCV抗体陽性率は0.6%程度であるが、20代以下の集団では0.1%以下の低率を示した。

1990年代からの22年間の長期による調査では、ある年齢集団は加齢に伴い、より高い年齢集団にスライドするが、日本においてはHCVの新規感染の頻度が低いことから、低い陽性率を持つ低年齢集団がその値を保持したままスライドしている。さらに、高い陽性率を示していた高年齢集団が、年齢制限により献血者集団から除外されたことにより、献血者全体の平均HCV抗体陽性率が低下したと考えられる (コホート効果)。

2. 健康増進事業による検査受検者集団におけるHCVキャリア率

健康増進事業による肝炎ウイルス検査は、統一された試薬と診断基準で判定されているが、同検査受検者集団でのHCVキャリア率 (「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定されたものの割合) を紹介する。健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査の手順と判定方法は、「肝炎ウイルス検診等実施要領」の「健康増進事業および特定感染症等検査事業



日本赤十字社血液センターでは、全国で統一された試薬と診断基準により判定を行っており、HCV抗体スクリーニングの検査法は、1995~2007年はPHA法 (第二世代) (HCV-PHA「ダイナボット」) あるいはPA法 (オンソHCV Ab PAテストII)、2008年からはCLEIA法 (化学発光酵素免疫法、ルミバリスプレストオンソHCV、富士レビオ (株))、そして、2018年からはCLIA法 (化学発光免疫測定法、アボットアーキテクト) により行われている。

図1. 初回供血者集団における出生年別HCV抗体陽性率：4期別

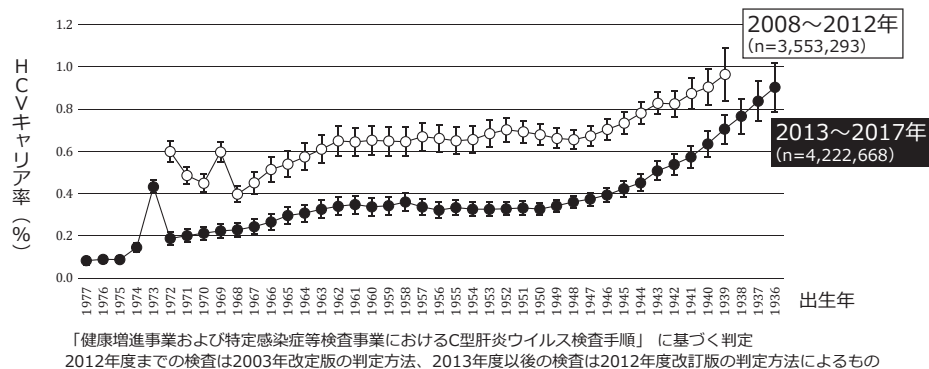


図2. 健康増進事業による肝炎ウイルス検査 (HCV) 受診者における出生年別キャリア率

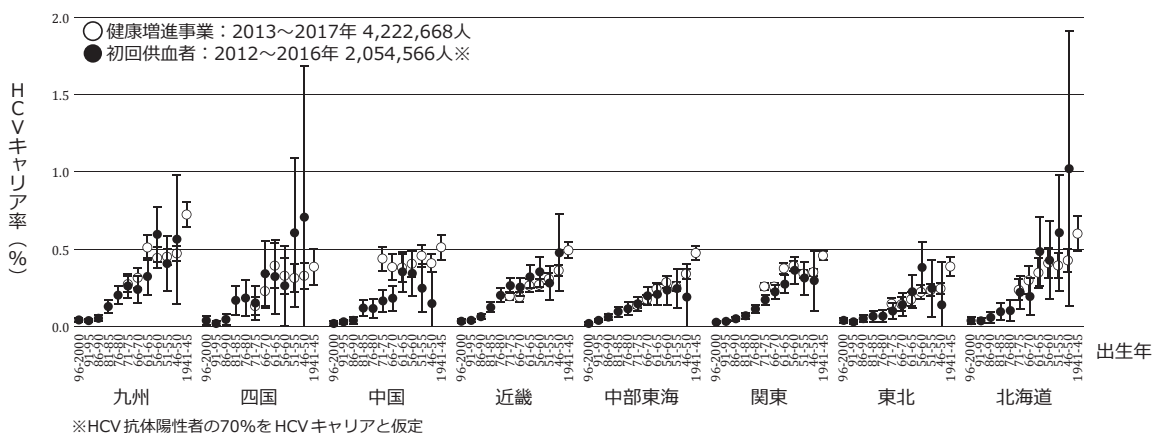


図3. 初回供血者集団および健康増進事業による肝炎ウイルス検査受診者における地域・出生年別キャリア率

におけるC型肝炎ウイルス検査手順」として記載があり、これに基づいて行われる。判定「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」は、「C型肝炎ウイルス検査手順」に従い、HCV抗体検査と核酸増幅検査 (nucleic acid amplification test: NAT) の組み合わせで判定される。

健康増進事業による異なる2時期のC型肝炎検査受検者 (2013～2017年 4,222,668人, 2008～2012年 3,553,293人) を対象としたHCVキャリア率を平滑化により算出し図2に示す。若い出生年集団ではHCVキャリア率は低い傾向が認められる。また、2時期の比較では、時期が近年である2013～2017年調査でのHCVキャリア率が出生年によらず低値を示した。

最後に、2012～2016年の初回供血者集団【BD-d】と、ほぼ同時期の2013～2017年の肝炎ウイルス検査受検者集団の資料を用いて、出生年・全国8ブロック別に算出したHCVキャリア率を図3に示す。出生年が後年の集団 (若年齢集団) ではいずれの地域においてもHCVキャリア率が低く、高年齢集団では地域ごとにやや相違が認められる。2000年代初めには検診受診者集団のHCVキャリア率は初回供血者集団より極めて高い値を示したが、2010年以後の集団ではほぼ同じ程度を示している。

おわりに

本稿では、大規模集団におけるHCV抗体陽性率の

年齢分布および経年推移を紹介した。2000年代以後、40歳以上を対象とした健康増進事業による節目・節目外のC型肝炎ウイルス検査が全国規模で開始され、C型肝炎ウイルス感染者の拾い上げが急速に広がった。直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antiviral: DAA) によりHCV排除を目指した治療が可能である現在、肝炎ウイルス検査の受検促進と検査陽性者に対する適切な治療導入が、さらに重要である。

参考資料

- 1) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服政策研究事業, 肝炎ウイルス感染状況の把握および肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究, 2019-2020
- 2) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服政策研究事業, 肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究, 2016-2018
- 3) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服政策研究事業, 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究, 2013-2015
- 4) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服政策研究事業, 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究, 2010-2012

広島大学大学院医系科学研究科
疫学・疾病制御学

田中純子 秋田智之

<特集関連情報>

C型肝炎の診断・治療

はじめに

2020年ノーベル生理学・医学賞は、「C型肝炎ウイルスの発見」の功績により、Harvey J. Alter教授、Michael Houghton教授、Charles M. Rice教授に贈られた。彼らの功績は、その後、C型肝炎治療の劇的な発展につながり、これまで「不治の病」とされてきたC型肝炎は、現在、「治る病気」と認識される時代になった。

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) は1989年に発見され、それまで非A非B型肝炎やアルコール性肝障害と診断されていた症例の大部分がHCVによる肝障害であることが明らかとなった。現在、HCV感染者は全世界に1億7,000万人、本邦では100万-150万人存在すると推定されている。HCV感染がいったん成立すると、高率に感染が持続し慢性肝炎へと移行する。慢性化した場合、HCV感染による炎症の持続により肝線維化が惹起され、肝硬変や肝細胞がんへと進展する。このため、HCVは公衆衛生上極めて重要な病原ウイルスの1つとして位置づけられている。

診断

肝臓は予備能が高く、「沈黙の臓器」とも呼ばれており、HCV感染後に自覚症状がないまま病態が進行することも稀ではない。したがって、自覚症状がなくても、健康診断などの機会に少なくとも1回は肝炎ウイルス検査を受けることが望ましい。特に、健康診断などで肝機能障害を指摘された者、1992年以前に大きな手術や輸血を受けた者、1994年以前にフィブリノゲン製剤や1988年以前に血液凝固因子製剤による治療を受けた者、家族にHCV感染者がいる者は、HCV感染の可能性が一般より高いと考えられるため、肝炎ウイルス検査の施行が強く推奨される。

C型肝炎の検査には、HCV感染を診断するためのHCV関連マーカー検査と肝炎の程度や肝予備能、合併症（肝硬変、肝細胞がん）の評価を目的とした検査がある。これらの検査は、C型肝炎の診断、病態の把握だけでなく、治療法の選択や治療効果および予後の判定・予測にも重要な役割を持つ。

HCV関連マーカー

a. HCV抗体

HCV感染の診断には、コアタンパク質領域と非構造 (nonstructural: NS) タンパク質領域 (第3世代ではNS3, NS4, NS5) に対応するリコンビナント抗原を用いた抗体測定系が広く用いられている。感度、特異度に優れているためスクリーニングに適しているが、HCVの既感染でも抗体が陽性となるため、現在の感染確認にはHCV RNAを測定する必要がある。

b. HCV RNA定量

HCV RNAの定量には、TaqManプローブを用いたリアルタイムPCR法が用いられる。HCV抗体陽性が確認された患者に対しては、リアルタイムPCR法によりHCV RNAの検出を行い、同時にウイルス量を決定することが一般的である。HCV RNA量は、インターフェロン (interferon: IFN) を含む抗ウイルス療法の治療選択の際に使用された指標であったが、IFNを使用しない (IFNフリー) 現在の直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antiviral: DAA) 治療においては、治療法の選択基準に用いられない。

c. HCV遺伝子型

HCVは現在6つの遺伝子型 (ゲノタイプ) に分類され、ゲノタイプ1型と2型については、それぞれに2つのサブタイプ (1a, 1bおよび2a, 2b) が存在する。本邦では1b, 2a, 2bが主である。一部のDAAを除き、IFNやDAAの抗ウイルス効果はゲノタイプの違いにより異なるため、治療の際にはゲノタイプを決定することが不可欠である。しかし、ゲノタイプ検査には現在のところ保険適応がなく、日常診療では一般的にセロタイプ (セログループ、群別、グルーピング) 検査が使用されている。

肝炎、肝予備能、合併症 (肝硬変、肝細胞がん) の評価

肝炎の存在・程度、肝予備能、肝硬変や肝細胞がんなどの合併症の有無は、血液検査、画像検査、肝生検により評価される。

a. 血液検査

HCV感染による肝臓の炎症の程度を評価するためには、肝細胞からの逸脱酵素であるトランスアミナーゼ (aspartate aminotransferase: AST, alanine aminotransferase: ALT) が測定される。肝細胞の変性・壊死を最も鋭敏に反映する検査である。肝炎の進行に伴う肝予備能の変化は、肝臓の重要な機能である「合成能」と「解毒代謝能」を調べることにより評価可能である。合成能の評価には、特に、血清アルブミン値とプロトロンビン時間が有用で、Child-Pughスコアの項目にもなっている。解毒代謝能の評価検査には、血清ビリルビン値、ICG試験、血中アンモニア値などが用いられる。

慢性肝炎の診療において、治療効果や肝がんリスクなどを予測するために肝線維化の評価が重要となる。また、肝細胞がんの早期発見に努めることも必要である。血液検査による肝線維化の評価法として、血小板数や血清ヒアルロン酸値、血清IV型コラーゲン値、血清プロコラーゲンIIIペプチド (P-III-P) 値などが用いられる。簡便な血液検査の組み合わせにより算出可能なスコアリングシステムであるFIB-4 indexもスクリーニング検査として推奨されている。近年登場したMac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体 (Mac-2 binding

protein glycosylation isomer: M2BPGi) は、肝線維化の進展に伴って変化するタンパク質上の糖鎖構造を捉える新しいマーカーで、高感度かつ肝臓特異的な線維化マーカーである。肝細胞がんにも適用される腫瘍マーカーとしては、 α -fetoprotein (AFP) およびそのL3分画、PIVKA-IIがあり、慢性肝炎患者の肝細胞がんサーベイランスに用いられる。

b. 画像検査

肝臓の形態変化や肝硬変・肝細胞がんなどの合併症を発見するために、腹部超音波検査やコンピュータ断層撮影 (CT) 検査、核磁気共鳴画像 (MRI) 検査などによる画像診断が行われる。また、肝細胞がんの検出や鑑別を目的とする場合には、より多くの正確な情報を得るために造影剤の静脈注射を併用する。肝線維化の評価には、超音波・MRI検査装置を用いたエラストグラフィ (超音波エラストグラフィおよびMRエラストグラフィ) が用いられる。非侵襲的肝線維化評価法として高い診断精度を有しており、肝線維化診断に限定すれば、今後は肝生検 (後述) に置き換わる可能性も持ち合わせている。

c. 肝生検

肝生検による肝臓の病理組織学的検討は、線維化や壊死・炎症所見、脂肪沈着や鉄蓄積の程度の把握に有用であり、慢性肝炎診断のゴールドスタンダードである。しかし、侵襲性やサンプリングエラー、評価者間の診断の不一致など、問題点も存在する。

治療

本邦では、1992年からC型肝炎に対してIFNによる治療が開始された。IFN単独からリバビリン併用、さらにペグインターフェロン (pegylated interferon: Peg-IFN) とリバビリンの併用が標準的な抗ウイルス治療となったことにより血中HCV RNA持続陰性化 (sustained virological response: SVR) 率は向上したが、IFN中心の治療では約半数の症例においてHCVの排除が不可能であった。2011年にプロテアーゼ阻害薬が一般臨床で使用可能となり、Peg-IFN、リバビリンとの3剤併用により、最終的にはSVR率が約90%にまで向上した。

2014年にはIFNフリーのDAA治療が開始され、95%以上のSVR率が得られている。さらに、2017年には遺伝子型1-6のすべてのHCVに対して有効であるグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が薬事承認された。本製剤による治療では、治療期間が8週間まで短縮される一方で、SVR率がほぼ100%という高い有効性が示されている。また、2019年には非代償性肝硬変に対するDAA治療も可能となった。

残された課題と対策

C型肝炎治療の目標は、HCVの排除とこれに伴う肝線維化進展抑制および肝発がん予防である。このためには、抗ウイルス治療を適切に行うことが重要であ

り、本邦ではこの目標に近づきつつある。しかし、現実には、現行の治療法の恩恵を受けない症例も数多く存在する。また、DAA治療不成功例にみられる高度耐性変異株の出現やHCV排除後の再感染も問題となっており、対策が必要である。最後に、抗HCV治療によるSVR症例では肝発がんが抑制されるものの、C型肝炎患者ではSVR後も健常者に比べて発がんリスクの高い状態が残存することが指摘されている。SVR後の発がんリスク因子として最も明確なものは肝線維化であり、他に高齢者、男性、飲酒、脂肪肝化、糖尿病などが重要とされている。したがって、HCV排除後の症例においても肝発がんをモニターするための経過観察を続ける必要がある。特に、発がんリスク因子を有する高リスク患者においては、肝発がんに対する厳重な注意が必要である。

参考文献

- 1) C型肝炎治療ガイドライン (第8版), 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編, 2020
- 2) 横山 寛ら, 臨床検査 62 (5): 580-585, 2018
- 3) 高久史麿, 臨床検査データブック2017-2018, 医学書院, 2017

東京慈恵会医科大学

臨床検査医学講座 政木隆博

<特集関連情報>

石川県における肝炎ウイルス検診陽性者に対するフォローアップシステム

はじめに

C型肝炎ウイルス (HCV) およびB型肝炎ウイルス (HBV) 感染は、肝硬変、肝がんの高リスク群であり、肝炎ウイルス検査を行い (受検), 専門医療機関を受診し (受診), 抗ウイルス療法 (受療) を行うことが重要である。この受検, 受診, 受療に加えて、肝炎ウイルス陽性者について専門医療機関を継続的に受診する「フォローアップ」も極めて重要である。石川県では2002 (平成14) 年度から老人保健事業、その後の健康増進事業に基づいて市町村が実施した肝炎ウイルス検診陽性者を対象に、検査を行った市町村の保健担当者がフォローアップを行ってきた。さらに2010 (平成22) 年度からは、肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを県内唯一の肝疾患診療連携拠点病院 (拠点病院) である金沢大学附属病院が実施するフォローアップ事業「石川県肝炎診療連携」を開始した。

石川県肝炎診療連携開始の背景

石川県では、平成14年度から肝炎ウイルス検診を実施した市町村の保健担当者が、肝炎ウイルス検診陽性者に対して毎年、肝臓専門医への受診状況確認、未受診者への受診勧奨を行ってきた。さらに平成22年度から、石川県、市町村および医師会の協力のもと、肝炎

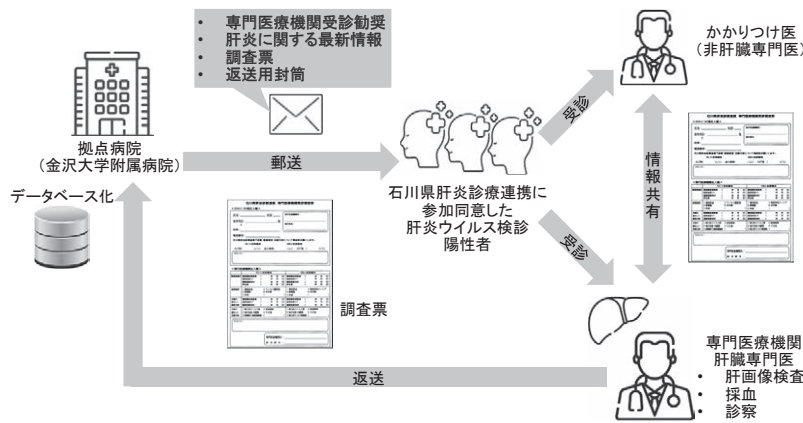


図1. 石川県肝炎診療連携の概要

参加同意書

石川県肝炎診療連携 参加同意書

あなたは肝炎ウイルス検査で、ウイルス検査結果と診断されました。ウイルス検査結果は自覚症状がなくても肝炎ウイルスに感染している可能性があります。そのため、定期的に医療機関を受診することが重要です。

肝炎診療連携に参加している場合、年1回石川県肝炎診療連携拠点病院(金沢大学附属病院)より調査票をお送りして、受診状況や病状を確認させていただきます。

連携に入ることのメリット

- 拠点病院に過去5年間の市町・保健所が把握した受診状況を含む診療情報や肝炎医療費助成の利用状況等を含め、専門医療機関、かかりつけ医と連携して診療を受けます。
- 随時必要な相談支援を行う他、最新の治療情報や講演会の開催案内などのお知らせを差し上げます。
- 所得や病状など一定の条件を満たす方は、定期検査費用の助成制度が利用できます。

石川県肝炎診療連携への参加について、下記により「同意します」又は、「同意しません」のいずれかに○をつけてください。意思表示をお願いします。

※本事業で入手した個人情報は本事業の目的範囲内でのみ使用し、その他の目的に用いることはありません。

石川県肝炎診療連携拠点病院 院 記入日: 年 月 日

私は石川県肝炎診療連携への参加に 同意します 同意しません

ふくま 氏名: 生年月日: 年 月 日
住所: 〒 性別: 男・女
電話番号: _____

以下の内容は本人の判断で記入してください。

①同意しなかった肝炎ウイルス検査の種類
1. 肝臓の検査 2. 血液検査での抗体検査
②同意した検査の種類 (検査を受けた日付を記入してください)
3. その他()

③同意しなかった時期(検査結果通知日) 年 月 日

問い合わせ先: 076-265-2244 金沢大学附属病院 肝炎相談センター
令和2年度 石川県肝炎診療連携拠点病院宛て 郵送用

調査票

石川県肝炎診療連携 専門医療機関受診調査票

<かかりつけ医記入欄>

氏名: _____ 性別: _____ 紹介医療機関名: _____
生年月日: _____ 生 _____ 紹介医名: _____
〒 _____
住所: _____
電話番号: _____
石川県肝炎診療連携で診断・薬検査・治療方針について御高診をお願いします。
HCV 抗体陽性 HBs 抗原陽性
ALT値(U/L) 血小球数(/μL) AST値(U/L)
コメント: _____

<専門医療機関記入欄>

HCV 抗体陽性				HBs 抗原陽性			
検査実施日	検査結果	検査実施日	検査結果	検査実施日	検査結果	検査実施日	検査結果
1 検査実施日	(年 月 日)	1 検査結果	(年 月 日)	1 検査実施日	(年 月 日)	1 検査結果	(年 月 日)
2 検査実施日	(年 月 日)	2 検査結果	(年 月 日)	2 検査実施日	(年 月 日)	2 検査結果	(年 月 日)
3 検査実施日	(年 月 日)	3 検査結果	(年 月 日)	3 検査実施日	(年 月 日)	3 検査結果	(年 月 日)

今週の 1 検口肝炎検査 4 検口肝炎検査 1 検口肝炎検査 4 検口肝炎検査
2 検口肝炎検査 5 その他 () 2 検口肝炎検査 5 その他 ()
3 検口肝炎検査 5 その他 () 3 検口肝炎検査 5 その他 ()

今週の 1 検口肝炎検査 4 検口肝炎検査 1 検口肝炎検査 4 検口肝炎検査
2 検口肝炎検査 5 その他 () 2 検口肝炎検査 5 その他 ()
3 検口肝炎検査 5 その他 () 3 検口肝炎検査 5 その他 ()

治療方針 3 検口肝炎検査 5 その他 () 3 検口肝炎検査 5 その他 ()

コメント: _____

専門医療機関名: _____ 担当医名: _____

図2. 石川県肝炎診療連携参加同意書・調査票

ウイルス検診陽性者が、少なくとも年1回、石川県が選定した20の肝疾患専門医療機関(専門医療機関)を受診し、肝臓専門医の診察、肝画像検査を受けることを目的としたフォローアップ事業「石川県肝炎診療連携」を開始した。石川県肝炎診療連携は、県内唯一の拠点病院である金沢大学附属病院が、市町村に代わって直接フォローアップを行う(図1)。このフォローアップ事業の開始に当たり、個人情報保護のため市町村が有する肝炎ウイルス検診陽性者の氏名、住所などの個人情報を拠点病院へ直接移管できないことが問題となった。しかし、この事業に参加し、個人情報を、拠点病院と市町村とが共有することに関する同意書(図2)を、市町村を通じて肝炎ウイルス検診陽性者に郵送し事業への同意を確認した。これにより拠点病院は、同事業への同意を得られた肝炎ウイルス検診陽性者に対して直接アクセスすることが可能となった。

石川県肝炎診療連携開始の概要

拠点病院は、毎年7月に、同連携参加同意者に対し

て専門医療機関受診を勧めるリーフレットと専門医療機関での診察内容を記載する調査票(図2)を直接郵送する。患者は、調査票を持って専門医療機関を受診し、診察を行った専門医療機関の肝臓専門医は、診察を行った日、実施した肝画像検査の種類、今後の望ましい検査・治療方針などを調査票に記載する(図1)。同連携参加同意者が、最初にかかりつけ医(非肝臓専門医)を受診した場合は、調査票を紹介状として、専門医療機関を受診することもできる。調査票は3枚複写となっており、記載後かかりつけ医と拠点病院へ送付される。専門医療機関での診察内容は、調査票を通じてかかりつけ医へフィードバックされる。また、拠点病院では返送された調査票により専門医療機関の受診を確認し、治療内容、病態などをデータベース化している。さらに調査票の1回目の発送後、同年の11月になっても拠点病院へ調査票の返送がない連携参加者に対しては、12月頃、再度専門医療機関の受診を勧めるリーフレットと調査票を郵送している。

2019(令和元)年度末時点で、平成14年度からの3,202名の肝炎ウイルス検診陽性者のうち、同連携参加同意者は1,632名(51.7%)、参加拒否が525名(16.4%)、意思表示のない参加未同意者が1,045名(32.6%)である。参加未

同意者1,045名に対しては、同連携参加を呼びかけるリーフレットと同連携参加同意書を送付し続けている。なお、同連携参加拒否および未同意者に対しては、従来通り市町村が毎年フォローアップを行っている。

石川県肝炎診療連携のメリット

石川県肝炎診療連携には、患者側、かかりつけ医、市町村保健担当者、拠点病院、石川県、それぞれにメリットが存在する。患者側のメリットとして、受診忘れなどによる定期受診の脱落を予防できるだけでなく、年に1回、専門医療機関の受診を介して、肝画像検査を受け、肝臓専門医から最新の治療情報を得ることができる。さらに肝炎初回精密検査費用・定期検査費用助成制度を利用するためには、このフォローアップ事業への参加が必須である。かかりつけ医は、肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを専門医療機関に一任できるため、訴訟リスクの回避が可能である。市町村の保健担当者は、毎年のフォローアップを拠点病院に一任できるため、業務の軽減が可能である。拠

点病院および石川県は、調査票の情報を解析することで、肝炎ウイルス検診陽性者の動向を把握し、適切な肝炎対策の遂行が可能である。例えば、石川県肝炎診療連携に参加同意したHCV抗体陽性者495名中378名(76.4%)が抗ウイルス療法を施行され、340名(68.7%)がウイルス駆除を達成していること、49名(9.9%)に肝がんを発症していること、24名が死亡(うち肝疾患関連死が9名)していること、などのデータを得ている。

おわりに

石川県では、拠点病院が直接肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを行う石川県肝炎診療連携を行っている。同連携への参加をきっかけに専門医療機関を受診し、抗ウイルス療法の導入や肝がんの早期発見・治療につながった症例が多数存在する。また当初は、市町村が実施した肝炎ウイルス検診陽性者のみを対象としていたが、現在は、すべての肝炎ウイルス検査陽性者が、石川県肝炎診療連携へ参加することができる。しかしながら、いまだに石川県肝炎診療連携参加への意志表示のない方が存在する、また石川県肝炎診療連携に参加同意したにもかかわらず、毎年の専門医療機関受診率が約50%に留まっている、といった課題も存在し、今後、解決が必要である。

金沢大学附属病院消化器内科
島上哲朗 金子周一

<特集関連情報>

肝炎医療コーディネーター

わが国の肝がんの主な原因であるウイルス性肝炎からの肝硬変や肝がんの死亡を減少させるためには、すべての国民が一生に1度は、住民健康診断や職場の健康診断、人間ドックあるいは術前検査などの機会に肝

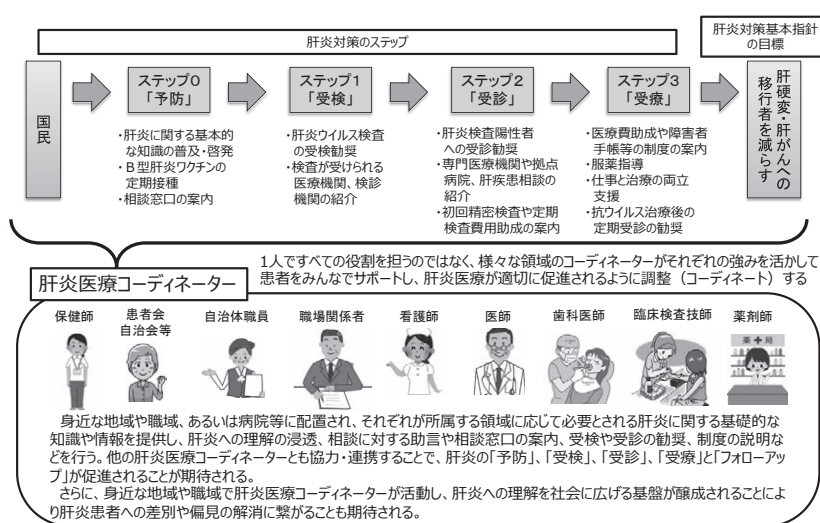
炎ウイルス検査を「受検」し、感染が疑われれば、精密検査を「受診」し、そして標準的な抗ウイルス治療を「受療」し、さらに治療後も肝がん発症リスクを念頭に置いた定期的な検査を受ける「フォローアップ」という4ステップが適切に進むことが重要である。また国民全員が日常生活における感染対策やワクチン接種、さらに差別や偏見に対して配慮することなど、幅広く情報を認知する「予防」のステップも重要である。

このような総合的な肝炎対策の必要性から、一般市民や肝炎ウイルス検査の受検者、患者に対して理想的な意思決定を支援し、検査機関からかかりつけ医、専門医療機関の連携を密に行う橋渡しの存在が望まれ、2009年に全国に先駆けて山梨県で肝炎患コーディネーターの育成が始まり、2011年度からは厚生労働省の事業として全国的に肝炎医療コーディネーター(肝Co)の養成が進められた。また、2017年4月に全国での均てん化に向けて、厚生労働省健康局長から全国の都道府県知事に向けて、肝Coの養成方法や役割、活動内容について基本的な考えが通達された(図1)。2018年度中にはすべての都道府県で養成が開始され、肝Coとなった16,000名超が国内の各所で活躍している(次ページ図2)。

肝Coは、看護師や保健師、保健所や市町の行政職員、医療機関や調剤薬局の薬剤師、歯科医師や歯科衛生士、臨床検査技師、管理栄養士、病院事務職員、産業医や医療ソーシャルワーカー、社会保険労務士などの幅広い医療系の職種や患者会の構成員などが行っている。主な活動内容は、市民や患者等への啓発活動・情報提供、相談支援・助言、専門医とかかりつけ医間の橋渡しの役割など、多岐にわたっていて、それぞれの職種の強みを活かして活動を行っている。しかしながら、地域によっては肝Coの認知度が低く、活動

も積極的に行えていないことが指摘されており、肝Coの養成や活動を支援すべく、2017年度から厚生労働省の肝炎等克服政策研究事業において研究が開始された。

全国の肝Coに対して活動状況や現場が抱える課題等に関する調査を行ったところ、肝Coからは「自分の立場での具体的な活動の仕方が判らない」、「病気や医療費助成制度をわかりやすく説明できるリーフレットが欲しい」という声が多く、肝Coを養成する立場である自治体からは「養成する方法が分からない。他県での取り組みを知りたい」などの意見があった。都道府県ごとに研修会の



「肝炎医療コーディネーターの養成及び活用について」(健発0425第4号平成29年4月25日厚生労働省健康局長通知) 参照

図1. 肝炎医療コーディネーターについて

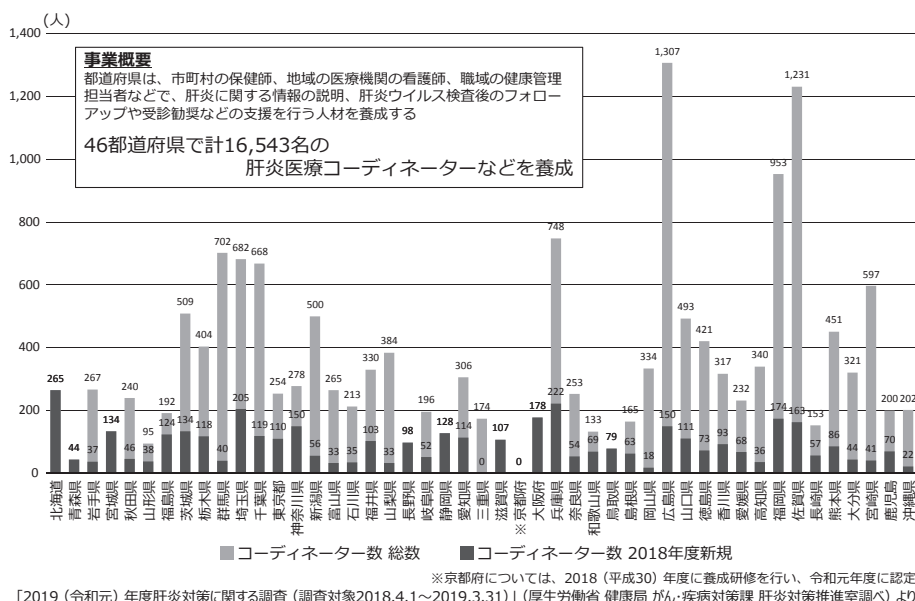


図2. 全国での肝炎医療コーディネーター養成状況（養成数）

開催時期や開催時間の長さ、取り上げる研修のテーマが違っており、肝Coを養成する自治体が他県の状況を参考にできるように、調査結果を集約した報告書を作成した（肝炎医療コーディネーター養成に関する要綱の全国都道府県アンケート調査のまとめ）。また、患者から質問されやすいテーマに関するQ&A形式のポケットマニュアルや、肝Coの活動に関する具体的でわかりやすい教本を作成した。こうした資料は全国の肝疾患診療連携拠点病院や自治体へ配布され、現場で活用されている。さらに全国の肝Coがインターネットで自由にアクセスできる活動支援ポータルサイト（医療従事者向け肝炎医療コーディネーター班活動支援サイト、<https://kan-co.net/potal/>）を作成し、成果物や肝Coの優良活動事例等の動画コンテンツ等を自由に閲覧・ダウンロードできるようにしている¹⁾。

一方で、2019年の第55回日本肝臓学会総会では、同学会としては初めて、肝Coをテーマとしたセッションが開催され、全国から49件の活動報告がなされた。眼科や整形外科などの非肝臓専門の診療科で肝炎ウイルス陽性と判明した患者を、漏れなく肝臓専門医への受診につなげる看護師や臨床検査技師の取り組みや、肝臓病教室や料理教室を開催する管理栄養士・薬剤師・医療ソーシャルワーカーなどの取り組みなど、多くの優良事例が全国の肝Coに共有された。これ以降の日本肝臓学会や日本消化器病学会でも肝Coのセッションが開催され、さらに多職種・多方面での活躍が明らかになり、全国の均てん化に資する情報発信にもつながっている²⁾。

こうした肝Coの活躍もあり、肝炎対策の第一歩である「受検」は進んできているが、肝炎ウイルス検査で陽性と判明しても、専門医への受診や抗ウイルス治療の受療を思い留まっている者が少なからず存在して

いる。また、依然としてウイルス性肝疾患に対する差別や偏見事例は全国的に問題となっている。そこで、対象者の深層心理や背景を理解し、実効的な啓発および情報発信を多職種協働で行っていく必要があり、幅広いフィールドに存在する肝Coの活躍に期待が寄せられている。

参考文献

- 1) 江口有一郎, 肝炎ウイルス検査受検から受診, 受療に至る肝炎対策の効果検証と拡充に関する研究, 厚生労働行政推進調査事業費肝炎等克服政策研究事業 令和元年度総括・分担研究報告書, 2020
- 2) 第55回日本肝臓学会総会メディカルスタッフセッション記録集
 佐賀大学医学部附属病院肝疾患センター
 磯田広史 高橋宏和
 ロコモディカル総合研究所
 江口有一郎

<特集関連情報>

C型肝炎からの肝発がん

わが国における肝細胞がんの増加と慢性C型肝炎
 わが国における原発性肝がんの死亡数は、1970年代半ばに急速に増加し始め、2005年頃にピークを迎えた。1989年のC型肝炎ウイルス（HCV）の発見を契機に保存血清を用いた研究によって、この増加が慢性HCV感染に起因することが明らかになった¹⁾。後にTsukumaらが行ったコホート研究によって、C型慢性肝炎が高い肝発がんリスクを持つこと、特に肝硬変でその傾向が著しいことが明らかになった²⁾。

次ページ図に肝がんの罹患率が最も高かった2000年における50～79歳の肝細胞がん患者の背景肝疾患

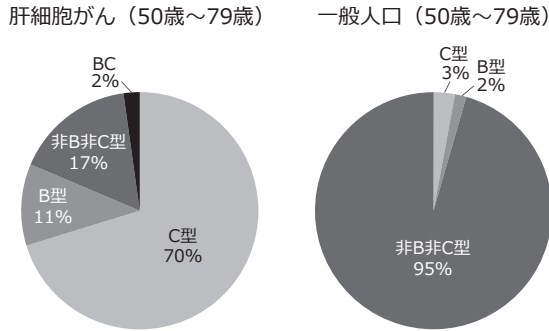


図. 2000年における肝細胞がん患者の背景肝疾患の内訳および50歳~79歳の一般人口のHBs抗原陽性者、HCV抗体陽性者割合

の内訳および一般人口のHBs抗原陽性者、HCV抗体陽性者割合を示す^{3,4)}。当時は同年齢層におけるHBs抗原陽性者およびHCV抗体陽性者の割合は、それぞれ約2%, 3%であり、合計5%の集団から実に肝細胞がんの80%が発生していた。

インターフェロンによる肝発がん抑止

1992年にC型慢性肝炎に対してインターフェロンが保険適応となった。当時は単剤24週間投与のみが可能であったため、血中HCV RNA持続陰性化 (SVR) 率は全体で30%, ゲノタイプ1型かつ高ウイルス量の患者においては、6%に過ぎなかった。にもかかわらず2001年にリバビリンとの併用療法が保険適応になるまでに、多くの患者が治療を受け、1995年のNishiguchiらの無作為化比較試験⁵⁾を皮切りに、わが国から多数のコホート研究が報告された。そのうちの代表的なYoshidaらの報告結果を表に示す⁶⁾。多変量解析によって、インターフェロン投与は肝発がんリスクを約50%に減少させること、その効果は主にSVRを達成できた患者にみられることが示された。さらに特筆すべきこととして、Tsukumaらによって示唆されたように、C型肝炎からの肝発がんリスクは肝生検で評価した肝線維化の程度によって詳細に層別化できることが明らかとなった。

これ以後、C型肝炎治療は肝発がんの危険度を基準として、より医学的緊急度が高く、利益が大きいと考えられる患者に推奨されるようになった。

直接作用型抗ウイルス薬による肝発がん抑止

当初単剤、短期間のみ保険適応であったインター

フェロン療法であるが、リバビリンとの併用療法、投与期間の拡大、ペグ化製剤の登場によって、1型高ウイルス量であっても約50%のSVR率が期待できるようになった。一方でインターフェロン療法には、インフルエンザ様症状と呼ばれる発熱、悪寒、頭痛、全身倦怠感に加えて、白血球・血小板減少、貧血、消化器症状、精神症状(うつ、不眠)、間質性肺炎、甲状腺機能異常等の副作用があり、高齢者や線維化進展例には使いづらく、またこれらの患者ではSVR率も低率であった。そのような状況下で、ウイルス蛋白を直接阻害する直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antiviral: DAA) が開発された。当初、DAAはペグインターフェロン+リバビリン併用療法に加えて用いられていたが、2014年に経口薬のみのダクラタスビル+アスナプレビル併用療法が認可され、2015年に耐性変異を起こしにくいソフォスブビル/レジパスビルが登場すると、これまでインターフェロンの適応外とされていた患者や、インターフェロンでSVRに至らなかった患者の多くがDAAによる治療を受け、そのほとんどがSVRを達成した。

DAAによってSVRが得られた場合にインターフェロンと同様に肝発がんを抑制できるかについては長らく議論があったが、フランスから多施設前向き研究が発表され、DAA投与によって肝発がん率は、全体で34%, 肝硬変症例に限れば47%低下することが明らかになった⁷⁾。

SVR後の肝発がん

このように、ほとんどすべてのC型慢性肝炎患者でSVRを達成できるようになったが、低率とはいえ、SVR後も肝発がんは起こる。SVR後の肝発がんリスク因子は、SVR前とほぼ同様であり、高齢、男性、線維化進展例、AFP高値、アルコール多飲等である。SVR後も発がんリスクが経時的に下がり続けるのかについては明らかになっていないが、これまでの報告では、少なくとも10年は一定の頻度で肝発がんが起こることが分かっており、恐らく高危険群の場合は、生涯肝がんサーベイランスを継続する必要があると思われる。一方で、SVR後の発がんが早期に診断できた場合の再発率は非SVRと比較して低率であり、根治治療が行われた場合の予後も良好である。

参考文献

- 1) Saito I, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 87: 6547-6549, 1990
- 2) Tsukuma H, *et al.*, New England Journal of Medicine 328: 1797-1801, 1993
- 3) Yoshizawa H, Oncology 62 Suppl 1: 8-17, 2002
- 4) 山岡 義ら, 肝臓 46: 234-254, 2005

表. インターフェロン投与例・非投与例における年肝発がん率 (文献3より一部改変)*

線維化ステージ	非投与群	インターフェロン投与群		
		全患者	SVR患者	非SVR患者
F0/1	0.45 (3/160)	0.08 (2/710)	0.11 (1/257)	0.07 (1/443)
F2	1.99 (11/164)	0.54 (16/896)	0.10 (1/316)	0.78 (15/568)
F3	5.34 (13/59)	1.95 (38/564)	1.29 (7/163)	2.20 (30/389)
F4	7.88 (32/107)	4.16 (33/230)	0.49 (1/53)	5.32 (30/168)
合計	3.17 (59/490)	1.10 (89/2,400)	0.38 (10/789)	1.41 (76/1,568)

*人年法で計算。カッコ内、分子は発がんした数、分母は観察年の合計

- 5) Nishiguchi S, *et al.*, Lancet 346: 1051-1055, 1995
- 6) Yoshida H, *et al.*, Ann Intern Med 131: 174-181, 1999
- 7) Carrat F, *et al.*, Lancet 393: 1453-1464, 2019
 東京大学大学院医学系研究科
 消化器内科学 建石良介 小池和彦

<特集関連情報>

肝炎患者に対する差別偏見の実態調査とその対策

はじめに

肝炎対策基本法に基づき、「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」が策定された。その指針には、肝炎ウイルスの感染者および肝炎患者に対する不当な差別が存在することが指摘されている。2016（平成28）年には指針の改定が行われ、肝炎患者等に対する不当な差別や、それに伴う肝炎患者等の精神的な負担が生じることのないよう、正しい知識を身に付け、適切な対応に努めること、などが明記された。

2017（平成29）年度から2019（令和元）年度までの3年間、厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）『肝炎ウイルス感染者の偏見や差別による被害防止への効果的な手法の確立に関する研究』班（研究代表者：八橋 弘）では、医師、患者、弁護士、マスコミ関係者で班員を構成し、肝炎患者の差別偏見の問題を明らかにするとともに、この問題で困っている肝炎患者をサポートする方法などを模索してきた。

3年間の研究班活動を介して、「肝炎患者には差別偏見の問題が現在においても存在し、これを解消するためには、肝炎という病気、その感染経路や感染リスクなどについて、多くの一般市民のみならず医療従事者にも正しく知っていただく必要があり、また肝炎患者が差別偏見の問題について気軽に相談ができる仕組みを作ることが必要ではないか」と研究班としては考えている。本稿では、本研究班で実施した調査結果や研究班活動について紹介する。

差別偏見の実態調査

国立病院機構病院に通院加療中の肝疾患患者約6,331人から回収したアンケート調査から肝炎患者に対する差別偏見の実態を明らかにした。B型肝炎やC型肝炎に感染していることでの差別偏見の頻度は、16.3%（有効回答数4,789人中782人）であり、患者の背景因子別に頻度を検討すると、B型肝炎患者（21.7%）>C型肝炎患者（14.1%）、女性患者

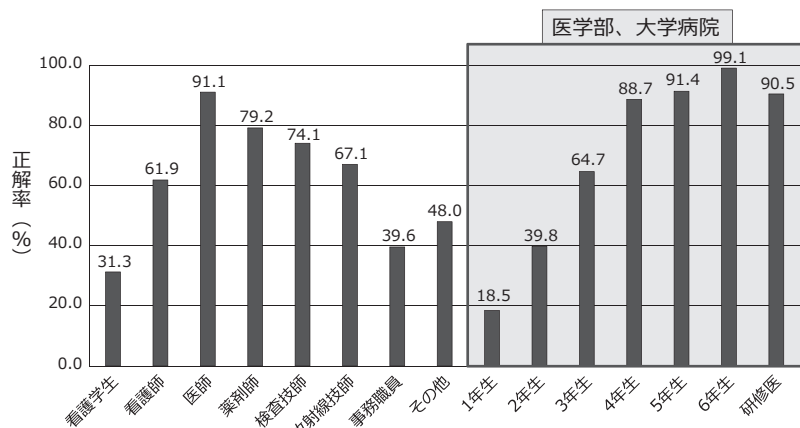
（20.0%）>男性患者（12.2%）、若年者>高齢者、と前者において有意に高頻度であった。これらの因子が重なったB型肝炎患者で女性の50歳未満の若年患者では37.9%という高い頻度であった。また差別偏見に関する自由記述の分析から、B型肝炎患者とC型肝炎患者では、差別偏見を受けた場所やその内容が異なっていた。

具体的な差別偏見の事例としては、歯科診療を断られた。診療の順番を後回しにされた。就職できなかった。検診で肝炎であることが判明して完治するまで出勤停止と言われた。解雇された。離婚に至った。施設において食器は別にされ入浴は最後にと指示された。保育園への入園を拒否された。結婚できない。肝炎であることを知られるのが怖い。などが報告されていた。

看護学生、病院職員、医学部学生を対象とした理解度調査

看護学生、病院職員、医学部学生を対象として、ウイルス肝炎の感染経路およびウイルス肝炎の感染性についての理解度に関するアンケート調査を実施した。11問題、22項目について問題集を作成し、解答後は直ちに正しい答えを理解できるように封印した解答集を問題集と合わせて配布することで、正しい知識、適切な対応を自己学習できるようにした。29,808名を対象にアンケート用紙を配布し、20,347名（68.3%）から回収し、解析を行った。その結果、下記の4点について明らかにした。

1. B型肝炎は、血液を介して感染し空気感染しないということに対する理解度については、国家資格を有する者、医療従事者として患者に直接かかわる職種では、おおむね正しく理解していた。
2. E型肝炎という疾患そのものが一般的には知られていない、正しく理解されていない。
3. C型肝炎が食事を介して感染するか否か、針刺し事故での感染確率、蚊を介して感染が成立するか



問1. C型肝炎の患者さんと一緒に鍋料理を食べることになりました。食事をすることで、あなたが感染する確率はどれくらいであるか、1つ選んでください。
 A. 0% / B. 2%前後 / C. 20%前後 / D. 80%以上 / E. わからない

図. C型肝炎の感染性に関する理解度調査の正解率、解析対象者数20,347人

に関する理解は、医師以外の職種や医学部の高学年生以外では、おおむねC型肝炎の感染リスクを過大評価していると考えられた。

4. 医学部学生、看護学生ともに高学年になるとともに正解率が上昇したことから、これらの感染症に関する正しい知識を学習することで、偏見差別に対する認識が変化することが期待された。

アンケート調査の具体例について紹介する(前ページ図)。「C型肝炎の患者さんと一緒に鍋料理を食べることになりました。食事をする中で、あなたが感染する確率はどれくらいであるか、1つ選んでください。選択肢は下記の5つ(A. 0%/B. 2%前後/C. 20%前後/D. 80%以上/E. わからない)です。」正解は選択肢A. 0%である。C型肝炎はウイルスに汚染された輸血などで感染が成立するも、水や食べ物を介して感染することはない。職種別の正解率では看護学生で31.3%、事務職員で39.6%と低いものの、医師の正解率は91.1%であった。医学部の学生では興味深い結果が得られている。医学部学生1年生では18.5%の正解率であったが、学年が上がるにつれて正解率も高くなり、医学部6年生では99.1%の正解率であった。一般社会の多くの人々は、血液と体液で感染するC型肝炎/B型肝炎と、水や食べ物で感染するA型肝炎/E型肝炎の違いを認識できず、これらのウイルス肝炎の感染経路や感染リスクは同じであると理解しているのではないと思われる。食事で感染する可能性があるかもしれないと理解している人は、C型肝炎やB型肝炎の患者とはともに食事をしたくないという言動や行動をおこす可能性がある。これらの構図が肝炎患者の差別偏見の原因となっていると考えられる。一方、医学部学生での学年ごとの正解率の変化は、大学の授業などで疾患そのものに加えて感染経路や感染リスクを正しく学習することにより、差別偏見への認識が変化していったのではないかと考察される。

肝炎患者のあり方、肝炎患者への偏見差別を考える公開シンポジウム

「肝炎患者のあり方、肝炎患者への偏見差別を考える公開シンポジウム」を2018(平成30)年度と2019(令和元)年度の2年間に、福岡市、札幌市、大阪市、東京都、那覇市、広島市、仙台市、佐賀市の8カ所で開催した。毎回70名前後の参加者があり、ウイルス肝炎患者のあり方、偏見差別の問題について参加者とともに活発な議論を行った。患者会に寄せられた電話相談事例を基に、病院受診時の告知の問題、職場での肝炎検診における問題、肝炎であることを理由の解雇や出勤停止、就職や結婚に関する問題をテーマとして、参加者とともに議論を行った。参加者からは肝炎患者への偏見差別を減らすための具体的な方法を見出すことへの期待、このような公開シンポジウムの開催を引き続き行うことなどの期待が寄せられた。

座談会集の作成

肝炎患者に対する偏見や差別事例とその解説について座談会形式で編集した冊子『肝炎患者のおかれた状況について考える』を作成し関係者に配布した。今後は、その内容について研究班としてソーシャルネットワークを立ち上げて広く紹介できるように計画している。

最後に

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の蔓延化に伴い、その患者だけでなく患者を受け入れる医療機関のスタッフやその家族に対する差別偏見の問題が発生している。感染症患者への差別偏見の問題は、過去のものではなく現在進行形、現代社会の問題として取り組み対処すべきと考える。研究班では、今後も研究班活動を介して肝炎患者が安心してこの世の中で暮らせるような仕組みを作り上げたいと考えている。

独立行政法人

国立病院機構長崎医療センター

八橋 弘

<特集関連情報>

C型肝炎ウイルス発見前後

新しい病原ウイルスを確定するためには、感受性のある適切な実験動物の存在が不可欠である。1970年代末に、チンパンジーがヒト以外に唯一非A非B型肝炎ウイルスに感受性を持つことがわかり、1980年初め頃からチンパンジーを用いた地道な感染実験が日米で行われるようになった。日本では国立予防衛生研究所(予研)で、病理部長だった志方俊夫先生がチンパンジーの感染実験を行っていた。米国ではCenters for Disease Control and Prevention(CDC)のDW Bradleyが血漿を用いる精緻なチンパンジー感染実験を続けていた。

1982年、私はUniversity of California, San Francisco(UCSF)に留学する機会を得て、生理生化学教室主任教授のWJ Rutterに指導を仰ぐことになった。ところが、私が到着する直前にRutter先生はChiron社というベンチャー会社を設立しており、非A非B型肝炎ウイルスのクローニングのような「ものになる」ことが期待されるプロジェクトは、ここでやるということであった。Mike HoughtonはLondonから専門家としてrecruitされ、すでに赴任していた。

Chiron社はRutter labの優秀なポストドクを中心に形成されていたが、感染性のあるagentを扱う発想に欠けていた。Mikeとたったふたりでラボの設定から始めた。隣町のオークランドの海軍生物実験施設を使ってRNA抽出したりなどした。初期の実験は志方先生から提供を受けたチンパンジー肝組織からのcDNAライブラリーからコントロール組織のcDNA

Expt. # _____ Hybr.-plate no. 1 Date 7/2/88 *samples from Japan.*

Cell type _____ Strain _____ Cells/well _____ *東京府立医科大学*

Coat antigen _____ Super. vol/well _____ Super. date _____

Labeled reagent _____ ID# _____ cpm/vol. added _____

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	5I	6I	7I	8I	9I	10I	11I	12I	5J	6J	7J	
	4187	3471	1982	2423	3214	3038	2065	2049	2586	2484	3093	
B	8J	9J	10J	11J	5K	6K	7K	8K	9K	10K	11K	12K
	2095	2970	2537	2448	2555	1891	2088	1958	1844	499	2003	1910
C	13K	14K	15K	5L	6L	7L	8L	9L	10L	11L	12L	13L
	2495	1866	1698	529	2389	2000	2088	3072	2064	1944	3031	2967
D	14L	15L	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	5N	6N	7N
	3823	2536	3657	3917	4010	3765	3509	2897	3996	2228	3047	
E	8N	9N	10N	11N	12N	13N	5Q	6Q	7Q	8Q	9Q	10Q
	288	2033	2027	2158	1561	3026	2021	1844	1709	2197	2005	1808
F	11Q	12Q	13Q	14Q	15Q	16Q	5R	6R	7R	8R	9R	10R
	2293	2537	2879	2046	2016	2610	22403	2203	2309	1997	21074	2697
G	11R	5U	6U	7U	8U	9U	10U	11U	12U	13U	14U	15U
	2786	820	1438	492	5919	6267	7775	1504	1879	2083	2124	2104
H	16U	17U	18U	5V	6V	7V	8V	9V	10V	11V	12V	13V
	1898	9047	1852	2614	2726	2030	344	1263	1544	484	21068	51

図. 初めて非A非B型肝炎が同定されたことを示す資料

ライブラリーを引き算する +/- differential hybridization を試みたが、採れたものはすべて宿主由来の sequence であった。そもそもこのチンパンジー肝組織中に非A非B型肝炎ウイルスが存在しているという確証はなかった。1983年、CDC、Bradley との共同研究がスタートした。Bradley の提供した出発材料はチンパンジーの感染価の分かったチンパンジー血漿だった。しかし、やはり採れた sequence は宿主由来で私は予研に戻り、Mike とのコンタクトは続いた。

大きな転機となったのは (i) Bradley のチンパンジー感染実験が着々と進み、しかも 106CID₅₀ という高い感染価を持ったチンパンジー血漿が提供されたこと¹⁾、(ii) Caltech の Davis 研究室で λgt11 発現ベクターに cDNA library を組み込み、大腸菌に感染させ溶原化したブランクを特異的抗体を用いて同定する系が確立し、一般化したこと²⁾、(iii) Houghton はこの系を用いて患者血漿から Delta ウイルスの sequence を釣り上げる試行実験に成功したこと³⁾、等が挙げられる⁴⁾。

当初、Houghton が作成した library から Q-L Choo が試みた screening では 1 つのクローンも採れなかったという³⁾。次の library は工夫をこらし感染チンパンジー血漿を超速心し、濃縮した pellet から作成された。そして ALT 値が高値を示した 1 人のアメリカ人患者血清で screening をかけた。Q-L Choo によって 6 個のクローンが得られた。そのうち 3 クローンは Houghton が血漿からの抽出に carrier として加えた MS2 ファージ由来であった (これは意図的に加えた微量の RNA がきちんと発現され、抗体によって認識されているという証左でもある)。2 個は宿主タンパク遺伝子由来であった。そして 154 塩基対のクローン

(Clone 5-1-1) が残った！

Clone 5-1-1 は全く新しいウイルスの genome 由来であった⁵⁾。Gene walking でこの cDNA を library から伸長させた結果、全長 ~10,000 塩基、+ の単鎖 RNA 由来であり、その遺伝子配列は flavivirus の配列と一部相同性を示し、その配列から想定される genome 構造は flavivirus genome と似たものであった⁵⁾。Clone 5-1-1 を大腸菌、酵母で発現させた産物は感染チンパンジーの血清とのみ反応し、感染前血清や非感染チンパンジーの血清とは反応しなかった。また、一部の輸血後肝炎患者血清とも反応し、発症初期や発症前の血清とは反応しなかった⁶⁾。

得られたクローンは確かに 1 人の輸血後非A非B型肝炎患者に存在したウイルス (しかもチンパンジーでその感染性を証明された) の genome に由来した。しかしこのクローン化された遺伝子の断片がまさしく非A非B型肝炎の原因ウイルス HCV 由来であると普遍的に評価されるためには、さらなる検証が不可欠だった。Clone 5-1-1 が採れると直ちに G Kuo が Clone 5-1-1 を酵母で発現させ、そのタンパクに対する抗体 (C100-3 抗体) 検出系を作り上げた⁶⁾。世界中の輸血後非A非B型肝炎患者で調べられたが、抜きん出たのが米国の Alter のパネルと日本の輸血後肝炎研究班 (片山透班長) のパネルであった。それぞれ、HCV 遺伝子が単離されるはるか以前から、全く独自にそのコントロール血清とともに詳細な臨床データが解析され、保存され、学界で認知、評価されていたものである。このパネルが HCV と見事に特異的に反応すると decode された瞬間こそ、HCV が世界中で長年求められていた非A非B型肝炎の原因ウイルスと同定された瞬間

であった⁷⁻⁹⁾。前ページ図はその時の日本の生データである。

日本の輸血後肝炎研究班で保管されていた血清には輸血に実際に用いられ、輸血後肝炎を来した供血者の血清もあったので、このアッセイ系は同時に輸血用血液のスクリーニングに有用であることが明確に示された¹⁰⁾。これらの日本独自のデータはChiron社のC100-3抗体検出系が輸血血液のスクリーニングに世界に先駆けて日本で認可されることに大きく寄与し、その結果、輸血後非A非B型肝炎は激減した。

さらにHCVが輸血後非A非B型肝炎の起因ウイルスであることを明快に示す証拠が日本からもたらされた。実際に輸血に供され、受血者に肝炎を発症させた1人のHCV carrierである日本人供血者から当時出始めたばかりのPCR法により直接HCV遺伝子断片が単離され¹¹⁻¹³⁾、後になってgenome全長のsequenceも明らかにされた(HCV JH株)¹⁴⁾。断片ではあるが、Chiron社の情報公開に先立ち、世界で初めて紙上発表されたHCVのsequenceとなった¹¹⁾。

下遠野らは世界で初めてHCV-J株(1b型)の全塩基配列を発表し¹⁵⁾、ついでHCV配列の特徴である3'末端構造を明らかにした¹⁶⁾。その後、日本からは次々にHCV-BK株¹⁷⁾、HC-J6株(2a型)¹⁸⁾、HC-J8株(2b型)¹⁹⁾の全塩基配列も相次いで発表され、世界のHCV研究をリードした。しかし、ウイルスを培養細胞に感染増殖させる実験は、困難を極め研究の障害となっていた。そのブレイクスルーとなったのは、1999年のBartenshlagerらによるレプリコン細胞系の確立²⁰⁾と2005年の脇田らによる培養細胞感染系の確立²¹⁾である。これによって、HCVの感染、侵入から粒子産生までの全過程が培養細胞で詳細に解析できるようになり、HCVに特異的な阻害剤の探索、評価に大きく貢献した。

参考文献

- 1) Bradley DW, *et al.*, Gastroenterology 88: 773-779, 1985
- 2) Young RA, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 80: 1194-1198, 1983
- 3) Houghton M, J Hepatol 51: 939-948, 2009
- 4) 宮村達男, 臨床消化器内科 29: 785-791, 2014
- 5) Choo Q-L, *et al.*, Science 244: 359-362, 1989
- 6) Kuo G, *et al.*, Science 244: 362-364, 1989
- 7) Alter HJ, *et al.*, N Engl J Med 321: 1494-1500, 1989
- 8) Miyamura T, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 87: 983-987, 1990
- 9) Saito I, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 87: 6547-6549, 1990
- 10) Katayama T, *et al.*, Transfusion 30: 374-376, 1990
- 11) Kubo Y, *et al.*, Nucl Acids Res 17: 10367-10372, 1989
- 12) Takeuchi K, *et al.*, Gene 91: 287-291, 1990

- 13) Takeuchi K, *et al.*, J Gen Virol 71: 3027-3033, 1990
- 14) Aizaki H, *et al.*, Hepatology 27: 621-627, 1998
- 15) Kato N, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 87: 9524-9528, 1990
- 16) Tanaka T, *et al.*, Biochem Biophys Res Commun 215: 744-749, 1995
- 17) Takamizawa A, *et al.*, J Virol 65: 1105-1113, 1991
- 18) Okamoto H, *et al.*, J Gen Virol 72: 2697-2704, 1991
- 19) Okamoto H, *et al.*, Virology 188: 331-341, 1992
- 20) Lohman V, *et al.*, Science 285: 110-113, 1999
- 21) Wakita T, *et al.*, Nat Med 11: 791-796, 2005

国立感染症研究所 宮村達男

<速報>

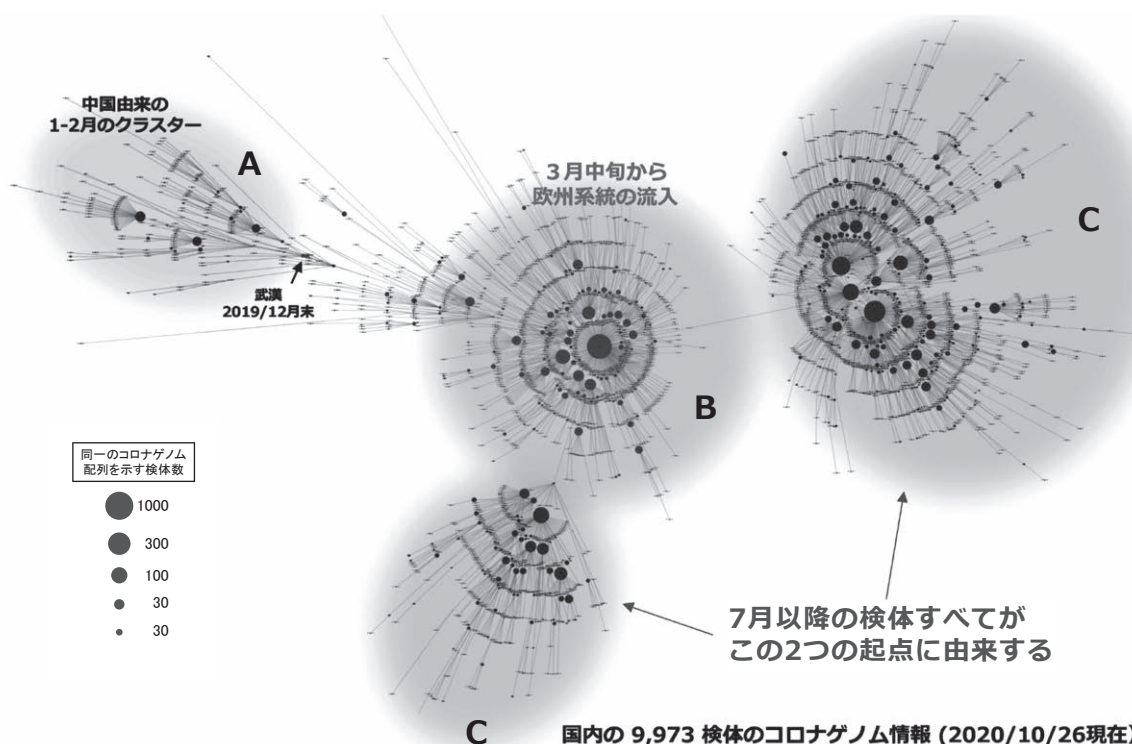
新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のゲノム分子疫学調査(2020年10月26日現在)

新型コロナウイルス・ゲノム分子疫学解析によるクラスター対策

2019年末に中国・武漢で初めて確認された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、2020年1月に国内で初めて感染者が確認された。その後、現在まで地域的な感染クラスター(集団)とその集合体である複数回の感染ピークを生じている。自治体では積極的疫学調査を実施し、クラスターの発生源の特定と濃厚接触者の追跡によって感染拡大を封じ込める対策を行ってきた。この活動を支援すべく、我々は、SARS-CoV-2(1本鎖プラス鎖RNAウイルス、全長29.9kb)のゲノム配列を確定し、感染クラスターに特有な遺伝子情報およびクラスター間の共通性を解析している。これまでに2回にわたってゲノム情報が示す国内伝播の状況を概説してきた(2020年4月27日¹⁾、2020年8月6日²⁾)。また、日本国内^{3,4)}、ダイヤモンド・プリセンス号の乗員乗客⁵⁾、空港検疫所の陽性検体⁶⁾より確定されたSARS-CoV-2ゲノム配列の解析については学術誌にて参照可能である。

2回目の公開からおおよそ4カ月が経過したことから、本報告においては2020年10月末までのクラスター発生的一端を分子疫学的に示したい。世界各地の研究機関でSARS-CoV-2のゲノム配列が解読されており、2020年11月17日現在で151,910ゲノム配列(ゲノム分子疫学に適正な完全長配列)がGISAID*に登録されている⁷⁾。国内の陽性検体からも約1.1万のSARS-CoV-2のゲノム情報を確定し、ゲノム情報から得られた塩基変異を基にウイルス株間の関係を示すハプロタイプ・ネットワーク図を作成した(次ページ図)(GISAID登録準備中)。

現在、国内で検出されるSARS-CoV-2は、元を辿れ



中国武漢を発端に国内に流入し初期クラスター（左のA）が発生した。時系列とともにゲノム配列上に蓄積する塩基変異を辿り、ウイルス株間の関係を図示化した（2020年10月26日現在）。1塩基変異が生じるごとに●から●へ線（—）としてリンクがつながる。変異速度は24.7塩基変異/ゲノム/年（つまり、1年間で平均24.7カ所の変異が見込まれる）と推定されている。3月中旬以降、欧州系統による全国同時多発のクラスターが発生し（中央のB）、その周りに1-2塩基変異を伴って地域特徴的なクラスターが部分的に発生していた（中央のB）。現在の全国の陽性者の多くが2つのゲノム・クラスター群に集約されることが明らかになった（C）。それら2つのゲノム・クラスターにおいて明確なつなぎ役となる陽性者やクラスターは、いまだ発見されておらず、空白リンクのままである（2020年8月6日公開時と見解は変わらず）。この長期間、特定の陽性者として顕在化せず保健所が探知しづらい対象（軽症者もしくは無症状陽性者）が感染リンクをつないでいた可能性が残る。

図. 日本の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ゲノム情報の塩基変異を用いたハプロタイプ・ネットワーク

ば2つの系統に由来すると推定されている（図）。3～4月・欧州系統の中心クラスターから300を超えるクラスター系統へ分岐・派生したものの、この2系統のみ残り他はすべて消失していた。現在全国から報告されている陽性者から検出されるSARS-CoV-2の多くがこの2つのゲノム・クラスター群に集約される。それら2つのゲノム・クラスター群において、欧州系統との明確なリンク役となるウイルス株はいまだ発見されておらず、空白リンクのままである（2020年8月6日公開時と見解は変わらず）。この期間、特定の陽性者として顕在化せず保健所が探知しづらい対象（軽症者もしくは無症状陽性者）が感染リンクをつないでいた可能性が残る（図）。

2020年10月末時点の日本国内におけるPCR検査を主とする総陽性者数は11万人であることから、全体の10%の陽性者から検出されたウイルスについての分析ができたことになる。しかしながら、主に大都市圏での調査が十分に実施できていないため、本調査は地域バイアスを伴った評価であることがぬぐえない。その要因のひとつとして、地域によっては民間検査が主流となり、行政検査として自治体による検体収集に時間を要していると考えられる。そのため民間検査会社への協力を依頼した。

新型コロナウイルス・ゲノムの微小変化（変異）について

図に示した通り、SARS-CoV-2はすでに多くの変異が蓄積されてきていることが分かる。しかしながら、通常その変異は中立の変異であり、ウイルスの性状に大きな変化を来さないと考えられる。SARS-CoV-2の塩基変異に伴う病原性の変化についての議論がしばしばみられるが、病原性はゲノム情報だけでは検証できず、臨床情報とウイルス学的な実験検証結果を照らし合わせて総合的に判断する必要がある。

日本国内で拡大進行中の“系統”において、ワクチン・ターゲットであるspikeタンパク質に特段の中和活性を落とすと推定される変異は見つかっていない。spikeタンパク質の変異として知られる614番目のアスパラギン酸がグリシンに変異したspike: D614Gは、3月の欧州系統に由来する株が持つ特徴である。日本のほぼすべてのSARS-CoV-2はD614Gを基本にした株であり、現在の流行株もD614Gを継承している。D614Gの評価について、Nature誌に概説が公開されている⁸⁾。

新型コロナウイルス・ゲノム情報からみた日本の水際対策

現在、各国での適正な出入国制限により、ウイルス

ゲノムに地域・国独自の変異が蓄積していることが考えられる⁴⁾。その変異を特徴・目印としてウイルス株の由来をおよそ把握することができている。空港検疫所で検出された陽性検体(11月初旬までの328検体)からSARS-CoV-2ゲノムを確定した⁶⁾。日本で検出されていない系統の流入リスクについては、現在のところ、海外流入を明確に示すデータが揃っておらず、それに続く国内伝播も十分に確認できていない。国内で検知された症例のうち、ゲノム解析まで実施された検体は一部分であり、今後のより詳細な調査結果を待つ必要がある。空港検疫所検体のゲノム確定は水際対策の評価として有効なだけでなく、海外の流行状況をゲノム情報として収集でき、かつ情報還元することにより国際貢献にもつながると考えられる。

さいごに

同一のゲノム情報を持つSARS-CoV-2であっても、ヒト側の持つ重症化リスク等を考慮に入れる必要があり、ゲノム変異だけを根拠に病原性(または重症度への寄与)を説明することは困難である。塩基変異を手がかりとした“ゲノム情報を基礎にしたクラスター”追跡への活用は、“ウイルス分子疫学”として陽性検体を束ねてその共通因子を探る調査法であり、患者個人や発生地域を特定することを目的としていない。ゲノム情報を基にして、“分かりやすい形でのウイルス同士の関連を可視化”し、感染伝播の特徴や感染症対策の重要性に、より理解が深まることを期待して本情報を公開するものである。

*Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID)⁷⁾

GISAIDは、鳥インフルエンザが猛威をふるった2006年8月に医療分野の研究者たちによって設立されたインフルエンザウイルスの情報データベースである。SARS-CoV-2ゲノム情報もGISAIDが主体的に運用し、登録・収集されている。毎年一定数の検体から病原体遺伝子情報を取得して歴年の発生動向を調査し、伝播状況やワクチン株選定等に活用される。~1,000株/年ほどの日本のインフルエンザウイルス(A/H1およびA/H3)のワクチン抗原(ヘマグルチニンHA)および抗インフルエンザウイルス薬阻害ターゲット(ノイラミニダーゼNA)の遺伝的特徴が登録されている。

謝辞: 検体採取等調査にご協力いただきました医療機関、保健所および行政機関の関係者に深謝致します。

本研究は日本医療研究開発機構(AMED)(研究課題番号: JP19fk0108104, JP20fk0108103)と厚生労働行政推進調査事業費「新型コロナウイルス感染症等の感染症サーベイランス体制の抜本的拡充に向けた人材育成と感染症疫学的手法の開発研究」(班長・鈴木 基, 分担・黒田 誠)の研究支援を受け実施した。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

1) 新型コロナウイルスSARS-CoV-2のゲノム分子疫

学調査

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome/9586-genome-2020-1.html>

2) 新型コロナウイルスSARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査2(2020/7/16現在)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome/9787-genome-2020-2.html>

3) Sekizuka T, *et al.*, Front Microbiol 11, 1316, doi: 10.3389/fmicb.2020.01316

4) Sekizuka T, *et al.*, mSphere 5, doi: 10.1128/mSphere.00786-20

5) Sekizuka T, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, doi: 10.1073/pnas.2006824117

6) Sekizuka T, *et al.*, J Travel Med, In press

7) <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/>

8) コロナウイルスの変異を理解する

<https://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/v17/n12/%E3%82%B3%E3%83%AD%E3%83%8A%E3%82%A6%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%82%B9%E3%81%AE%E5%A4%89%E7%95%B0%E3%82%92%E7%90%86%E8%A7%A3%E3%81%99%E3%82%8B/105638>

国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター

関塚剛史 糸川健太郎 谷津弘仁

田中里奈 衛藤 阜 染野里紗

橋野正紀 川野哲郎 黒田 誠

COVID-19 ゲノムサーベイランスグループ

北海道立衛生研究所 札幌市衛生研究所 小樽市保健所 仙台市衛生研究所 山形県衛生研究所 福島県衛生研究所 福島市保健所 郡山市保健所 新潟県保健環境科学研究所 新潟市衛生環境研究所 茨城県衛生研究所 栃木県保健環境センター 群馬県衛生環境研究所 埼玉県衛生研究所 さいたま市健康科学研究センター 川口市保健所衛生検査課 川越市保健所衛生検査課 越谷市衛生試験所 千葉県衛生研究所 千葉市環境保健研究所 船橋市保健所保健総務課 東京都健康安全研究センター 江戸川区保健衛生研究センター 新宿区保健所 千代田区保健所 墨田区保健所 大田区保健所 神奈川県衛生研究所 横浜市衛生研究所 川崎市健康安全研究所 相模原市衛生研究所 長野県環境保全研究所 静岡県環境保健研究所 富山県衛生研究所 石川県保健環境センター 福井県衛生環境研究センター 名古屋市衛生研究所 岐阜県保健環境研究所 岐阜市衛生試験所 三重県保健環境研究所 滋賀県衛生科学センター 京都市衛生環境研究所 地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所 堺市衛生研究所 兵庫県立健康科学研究所 神戸市環境保健研究所 姫路市環境衛生研究所 尼崎市立衛生研究所 和歌山県環境衛生研究センター 和歌山市衛生研究所 鳥取県衛生環境研究所 岡山県環境保健センター 広

島市衛生研究所 山口県環境保健センター 徳島県立保健製薬環境センター 香川県環境保健研究センター 愛媛県立衛生環境研究所 高知県衛生環境研究所 福岡県保健環境研究所 福岡市保健環境研究所 北九州市保健環境研究所 佐賀県衛生薬業センター 長崎県環境保健研究センター 長崎市保健環境試験所 大分県衛生環境研究センター 熊本県保健環境科学研究所 熊本市環境総合センター 宮崎県衛生環境研究所 鹿児島県環境保健センター 沖縄県衛生環境研究所 (計70自治体)

成田空港検疫所 東京空港検疫所支所 中部空港検疫所支所 関西空港検疫所 福岡空港検疫所支所

<速報>

バスツアー関連新型コロナウイルス感染症集団感染事例, 2020年10月

2020年10月中旬に行われた北海道周遊バスツアー(3泊4日)の参加者の中から、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の症例が複数確認された。当該ツアーでは、バス4台に国内各地からの参加者146人とスタッフ12人が分乗していた。旅行や乗り物に関連したCOVID-19事例の報告は少ないため、その状況と得られた課題について報告する。

当該ツアー参加者のうち、2020年10月に検査で新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が検出された人を症例と定義した。最初に探知された症例(以下、「探知症例」)は、ツアー終了後、発熱が続くことから京都府内の医療機関を受診しCOVID-19と診断された。京都府は、探知症例の搭乗していた1号車バス(座席数は補助席を除き49席)の同乗者40人(乗客37人、スタッフ3人)を濃厚接触者とするとともに、濃厚接触者が居住する自治体へ連絡を行った。連絡を受けた各自治体は、濃厚接触者に対して検査を実施するとともに、最終曝露(ツアー最終日)から14日間の健康観察を行った。2号車から4号車のバス乗客の健康情報については、旅行会社からも確認が行われた。各自治体と旅行会社から得られたツアー参加者と濃厚接触者の健康情報およびツアー内容に関する情報から、本事例の全体像、感染経路、バスツアーにおける感染管理について、以下のようにまとめた。

症例は、7道府県12自治体から届け出られた計19例であった(11月13日時点、以下同じ)。女性が10例(53%)で、乗務員の感染者1例を除く18例の年齢は、50~80代であった。診断時の症状は、14例(74%)が有り、5例(26%)は無しであった。1例が人工呼吸器管理が必要な重症となったが、死亡例は確認されなかった。探知症例は、ツアー参加者の中で最も早くツアー初日に発症した症例で、微熱等の症状を認めていたが、4日間ツアーを継続していた。症例の発症

は、ツアー開始7日後をピークに19日後まで続いた。ツアー中の発症者として、探知症例以外にツアー最終日に発症した1例がいた。ツアー開始19日後に発症した症例は、ツアー最終日を最終曝露日とした場合、COVID-19の最大潜伏期間である14日を経て発症したことから、一緒にツアーに参加した同行者を通してツアー終了後に感染したことが疑われた。18例(95%)が1号車に搭乗しており(累積罹患率44%、18/41、探知症例を含む)、1例が4号車に搭乗していた(同3%、1/38)。4号車の症例については、他症例との関連は不明であった。探知症例を除く18例(1号車17例、4号車1例)では、発症または検体採取前14日から診断までの間に、バスツアー関係者症例以外で、COVID-19患者との接触歴は確認されなかった。探知症例については、同居家族1人と別居親族2人が探知症例とほぼ同時期にCOVID-19を発症していた。また、バスツアー関連症例からの、ツアー終了後の職場曝露による二次感染と考えられた症例が1例確認された。なお、1号車には、検査で陰性と判定されたが、ツアー後の健康観察期間中に発熱や呼吸器症状を呈していた人が他に2人いた。

乗客は、ツアー中には、バス以外で宿泊施設や休憩所を利用したが、それらの利用時には症例が一堂に接触する機会は乏しかった。車内の座席は日替わりで、ツアー2日目と3日目に症例集積を認めており、特に探知症例と同じ縦列や前後2列に発症者が多いことが疑われた(次ページ図)。休憩等をはさみ、1回の走行は平均53分間、最長で1時間55分間走行していた。車内にて乗客、スタッフは常時マスクを着用していた。手指衛生については、乗務員からの呼びかけがあったが、乗降時に全員が毎回、実施していたかどうかの確認までは行われていなかった。バス内は、走行中、窓を閉めた状態でエアコンが作動していた。車内の空気の流れは、概ね、エアコン部位から外気を取り込み、バス後方から車外へ排出されるようになっていた。休憩時は、車内に参加者が残っていることがあり、その間バスはエンジンを切り、窓が開けられていなかったことがあった。車内での飲食は、水分補給は可能だが摂食は控えるよう呼びかけがなされていた。また車内での会話は、特に呼びかけはなされていなかったが、騒がしい状況ではなかったとのことであった。旅行中の乗務員と乗客の健康状態の確認と記録は、旅行会社によりツアー開始時のみ行われていたが、ツアー中には行われていなかった。探知症例はツアー開始時に旅行会社に体調不良を報告していたが、4日間ツアーを継続していた。なお、往路航空機内では、症例は2便に分かれており、症例が座席によって集積している状況は認められなかった。復路航空機内の症例座席については、座席表が作成されておらず、十分な確認ができなかった。

ツアー1日目

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	○	
●	●		△						○			○
	●	○	◎	○	●	○	●	●	○	●	○	○

ツアー2日目

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
○	○	○	○	●	○		●	◎	●	●		
●			△	●		●		●				○
	○	○	●	○	○	●	○	○	●	●	○	○

ツアー3日目

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
○	○	○	○	●	○		○	●	○	○	○	○
●						●						○
	●	●	◎	●	●	●	○	●	○	○		○

ツアー4日目

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
○		●	○	●	○	●	○	○		◎	●	
●	○								●		△	○
	○	○	●	●	○	○	○	○	●	○	●	○

探知症例◎ 陽性● 陰性○ 疑い症例△

注1) △の疑い例は、ツアー中に発熱、呼吸器症状を呈したが検査陰性であった人

注2) 2名でツアーに参加した場合、2人掛けの席を使用、1名で参加した場合1人で2人掛けの席を利用、3名グループは3人で同じ列の4席を利用しており、休憩ごとに席を移動していた可能性がある

図. バスツアー関連新型コロナウイルス感染症事例、1号車バス車内の座席

本事例では、バスツアーに関連した症例が19例認められ、うち18例が1号車バスに乗車していた。その18例のうち、探知症例と、ツアー終了後にツアー同行者から感染した可能性が高い1症例を除く16症例では、バスツアー以外に明らかな確定症例との接触歴がなかったこと、ツアー中に過ごす時間としては、バス車中が最も長く、他の活動で確定症例同士が密に接する機会が乏しかったこと、バス座席に確定症例の偏り

が認められたことから、車内での感染が最も疑わしいと考えられた。バス車内では飛沫伝播の範囲(1m)を超えて感染が広がっており、探知症例の席を中心に、空気の流れに沿って縦方向に感染者が確認されていた。他に報告されているバス内での感染事例同様^{1,2)}、飛沫伝播に加え接触伝播での感染拡大の可能性があり、さらに密閉密集状況であったことから、マイクロ飛沫による伝播が寄与した可能性も考えられた。なお、

本調査の限界として、往復航空機内の濃厚接触者の確認ができず、航空機内での感染が完全に否定できないことが挙げられる。

今回の状況を踏まえ、感染防止対策として、旅行事業者は、参加者とスタッフの健康観察を、現地ならびに本部とでダブルチェックする体制をとり、加えて旅行中の参加者の健康状態の確認と記録、および体調不良の訴えがあった場合の適切な対応を行うことが重要である。また、従来通りの、バス車内でのマスク着用、密な状況をできるだけ短時間にすること、乗降前の手指衛生、という推奨に加え、バスと航空機の参加者座席の記録と保管、休憩時の換気と高頻度接触面を中心とした車内環境表面の清掃消毒、車内では軽食を含めた食事を禁止とし健康を維持できる最小限の飲水のみにすることが望ましいと考えられた。

旅行会社のツアーには、COVID-19が重症化しやすい高齢で基礎疾患を有する人の参加も多く、ツアー関連クラスターが疑われた時には、迅速に濃厚接触者を同定し、フォローアップを行うことが求められる。さらに、バスや航空機を利用した旅行では、事例発生時には広域対応が必要となることが多く、地方自治体や保健所だけでは旅行会社や航空会社との迅速な調整が難しい場合がある。観光庁、厚生労働省、および関連省庁の密な連携が重要であり、国は、旅行関連感染症危機事例の広域対応時における、関係省庁と旅行会社との役割分担、対応フローの作成、および関係者への周知と訓練を実施することが望ましい。

謝辞：ご協力いただいた自治体関係者、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策本部、観光庁、旅行会社の皆様に感謝いたします。

参考文献

- 1) Shen Y, *et al.*, JAMA Int Med, 2020, ahead of print
- 2) Luo K, *et al.*, Open Forum Infect Dis 2020; 7 (10): ofaa430.doi: 10.1093/ofid/ofaa430

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター
山岸拓也

同感染症疫学センター

土橋西紀 砂川富正 鈴木 基

京都府健康福祉部

糸井利幸 松村淳子

京都市保健所 山田典子

北海道保健福祉部

石井安彦 人見嘉哲 廣島 孝

札幌市感染症対策本部医療対策室

山口 亮 齊藤佳代子 川西稔展

東 小太郎 田中寿賀子 矢野公一

<速報>

COVID-19レジストリデータを用いた新型コロナウイルス感染症における年齢別症例致命割合について

はじめに

新興感染症である新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の臨床経過・臨床像に関する情報を、可能な限り速やかに把握し、公衆衛生の現場、医療現場に直接に還元していくことは、喫緊の課題である。COVID-19に関するレジストリ研究 (COVID-19 REGISTRY JAPAN: <https://covid-registry.ncgm.go.jp/>) は、日本国内の医療機関に入院したCOVID-19の患者情報を悉皆的に登録、データベース化し、解析することで、COVID-19の臨床像や治療薬候補の効果等に関する様々な点について明らかにすることを目的として立ち上げられた。

本研究は、厚生労働科研費 (課題名: COVID-19 重症患者等に係る臨床学的治療法の開発, 研究開発代表者: 国立国際医療研究センター 大曲貴夫) を用い、国立国際医療研究センター倫理審査委員会の承認 (承認番号 NCGM-G-003494-0) を受けて実施している観察研究である。個人情報保護のため、電子カルテより個人情報を含まないデータが登録され、当該データを研究に使用すること等について、ホームページでの情報公開を行い、被験者が拒否できる機会を保障することで同意に代えている。

現在までの成果として、2020年7月の時点で入力完了していたCOVID-19入院患者2,638例について、症例の半数以上が男性であり、全体の60%近くがCOVID-19確定例または疑い例と濃厚接触歴があったこと、併存疾患は高血圧 (15%) と合併症を伴わない糖尿病 (14.2%) が最も多く、66.9%の患者が自宅退院し、7.5%が入院中に死亡したこと等の疫学的特徴を報告した¹⁾。

また、日本国内におけるCOVID-19流行の第一波 (2020年1月26日～5月31日) では、入院時に重症であった症例が多く、発症から入院までの日数が長い傾向にあった。一方、第二波 (6月1日～7月31日) では若年層の割合が高く、基礎疾患を有する割合が低かったこと、さらにすべての年齢層において、第一波に比べ症例致命割合 (case fatality ratio: CFR) が低い傾向にあったことを報告した²⁾。

今回、年齢別、特に高齢者および基礎疾患の有無での予後を明らかにするために、2020年12月4日時点の登録情報を用いCFRのまとめを行ったため報告する。

対象患者

12月2日時点で本レジストリに登録された情報のうち、2020年9月30日までに入院し、以下の主要項目〔入院時基本情報 (患者背景、曝露歴)、併存疾患、入院時の徴候・症状、入院中合併症、入院中薬剤投与

表1. 日本のCOVID-19入院患者レジストリにおける60歳以上を年齢区分の基準とした症例致命割合

年齢	60歳未満	60-64	65-69	70-74	75-79	80-
基礎疾患なし						
患者数	5,879	304	304	215	171	141
死亡者数 (致命割合%)	3 (0.1%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	8 (3.7%)	9 (5.3%)	18 (12.8%)
基礎疾患あり						
患者数	1,988	472	554	654	553	1,364
死亡者数 (致命割合%)	20 (1%)	21 (4.4%)	40 (7.2%)	49 (7.5%)	71 (12.8%)	280 (20.5%)

表2. 日本のCOVID-19入院患者レジストリにおける60歳以上を年齢区分の基準とした症例致命割合
(5月31日までの入院患者と6月1日以降の入院患者の比較)

年齢	60歳未満		60-64		65-69		70-74		75-79		80-	
	~5/31	6/1~	~5/31	6/1~	~5/31	6/1~	~5/31	6/1~	~5/31	6/1~	~5/31	6/1~
基礎疾患なし												
患者数	1,988	3,891	156	148	138	166	108	107	83	88	66	75
死亡者数 (致命割合%)	3 (0.2%)	0 (0%)	5 (3.2%)	0 (0%)	4 (2.9%)	1 (0.6%)	6 (5.6%)	2 (1.9%)	8 (9.6%)	1 (1.1%)	14 (21.2%)	4 (5.3%)
基礎疾患あり												
患者数	756	1,232	211	261	249	305	287	367	243	310	602	762
死亡者数 (致命割合%)	14 (1.9%)	6 (0.5%)	13 (6.2%)	8 (3.1%)	30 (12%)	10 (3.3%)	41 (14.3%)	8 (2.2%)	38 (15.7%)	33 (10.6%)	170 (28.2%)	110 (14.4%)

歴、退院時転帰、入院中治療歴)の入力が完了した患者(死亡退院を含む)、433施設12,599名を対象とした。

COVID-19レジストリで情報を取得している基礎疾患は、心疾患(心筋梗塞・うっ血性心不全)、末梢血管疾患、脳血管障害、片麻痺、認知症、呼吸器疾患(慢性閉塞性肺疾患:COPD、慢性肺疾患、気管支喘息)、肝機能障害、腎機能障害、高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満、消化性潰瘍、固形がん、リンパ腫、白血病、膠原病、HIV/AIDSであり、これらの基礎疾患を1つでも有する者を基礎疾患のある患者とした。

結果

全対象患者12,599例のうち、60歳以上は4,732例(37.6%)であった。CFRは全対象患者では4.2%(529/12,599)、うち、60歳未満0.3%(23/7,867)、60歳以上10.7%(506/4,732)であった。60歳以上の基礎疾患のない患者のCFRは4.0%(45/1,135)であり、基礎疾患のある患者12.8%(461/3,597)に比べ有意に低かった(χ^2 検定での p 値<0.001)。

基礎疾患なしの年齢群別CFRは、60歳未満0.1%(3/5,879)、60~64歳1.6%(5/304)、65~69歳1.6%(5/304)、70~74歳3.7%(8/215)、75~79歳5.3%(9/171)、80歳以上12.8%(18/141)と、年齢が高くなるにつれて上昇した。特に80歳以上で10%を超えていた。

基礎疾患のある患者の年齢群別CFRは、60歳未満1.0%(20/1,988)、60~64歳4.4%(21/472)、65~69歳7.2%(40/554)、70~74歳7.5%(49/654)、75~79歳12.8%(71/553)、80歳以上20.5%(280/1,364)と、基

礎疾患のない患者に比べ高く、年齢が高くなるにつれて上昇した。特に75歳以上で10%を超え、80歳以上で20%を超えていた(表1)。

6月1日以降に入院した患者は、5月31日以前に入院した患者に比べCFRは低かった。特に、6月1日以降入院した基礎疾患のない80歳以上患者のCFRは5%程度、基礎疾患のある75歳以上患者は10%程度、80歳以上でも15%弱であった(表2)。

なお本研究では、退院が完了した症例からデータの登録を行うため直近の症例の中でも入院が長期化している症例は含まれていないこと、死亡は転帰項目を元に収集しておりCOVID-19との明確な因果関係を調査する項目は取得していないこと、本データは12月2日時点で登録された症例を対象とした結果であり、レジストリの登録状況により値が変動すること、一部欠損項目があり加算数と総数が一致しないことがあること、に留意が必要である。

* 症例致命割合(case fatality ratio) = 死亡数/流行疾病の診断症例数

現在流行している病気の死亡者数を集計しており、「一定の観察期間」を想定していないため、「割合」を使用している。

参考文献

1) Matsunaga N, *et al.*, Clin Infect Dis, 2020
 2) Saito S, *et al.*, Journal of Infection, 2020
 COVID-19レジストリ研究
 運営事務局・運営委員会

＜速報＞

新宿区繁華街におけるいわゆる「接待を伴う飲食店」における新型コロナウイルス感染症の感染リスクに関する調査研究（中間報告）

はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行ではいわゆる「接待を伴う飲食店等」（https://corona.go.jp/news/pdf/settai_insyokuten_kaisyaku_0604.pdf）における患者発生やクラスター発生を認めた（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/9824-idwrc-203132.html>）。これらの感染の規模や従業員等が感染するリスクを知ることは、経済的・社会的活動と流行抑制を両立させるために重要である。そこで本調査研究では、接待を伴う飲食店（ホストクラブ）を中心にインタビューやアンケート、店舗観察による疫学情報に加え、ウイルス検査・抗体検査による感染の情報を組み合わせ、感染リスクが高いと思われる集団における現状を明らかにすることを目的とした。

対象・方法

2020年7月以降に、東京都新宿区歌舞伎町で協力を申し出ていただいたホストクラブ店舗およびそれらの店舗の20歳以上の従業員を対象とした。各店舗の観察調査、代表者へのインタビュー、従業員へのアンケートおよび新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する唾液を用いたPCR検査と血清抗体検査（ロシュ・ダイアグノスティックス社 Elecsys[®] Anti-SARS-CoV-2 使用）を実施した。アンケートおよびPCR検査・抗体検査は、約1カ月おきに複数回実施している（10月20日時点で継続中）。また、歌舞伎町全体（ホストクラブ以外の業種を含む）の接待を伴う飲食業の感染対策状況や感染対策等の意識把握のために、ホストクラブグループ代表者、キャバクラ店舗幹部等へのインタビューを実施した。調査結果の記述を行い、既知の感染リスク等の有無について検討を行った。本文で示すアンケート記載の従業員個人の行動については、陽性者発生直前の感染拡大リスクを把握するために5月以降、店舗内で陽性者が探知されるまで（いずれも6月下旬～7月中旬）の期間における状況とした。

症例定義

SARS-CoV-2感染者（感染者）は、過去に受けたPCR検査で陽性が判明している者、本調査で唾液PCR検査、または抗体検査で陽性であった者〔ロシュ社の指定する値以上（ $\text{coi} \geq 1$ ）の検体を抗体陽性と判断した〕とした。また、有症者は5月以降に発熱、咳嗽、咽頭痛、呼吸苦、全身倦怠感、嗅覚味覚障害、頭痛、下痢のいずれかを呈した者のうち、明らかに他の感染症と診断されなかった者とした。

結果

10月20日時点で、調査にご協力いただいたのは4店舗68人（店舗A：21人、B：5人、C：21人、D：21人）であり、うち3店舗は3回目、1店舗は2回目までの調査時点で判明した結果を示す。いずれの店舗も、調査開始以前に従業員の感染者がいたことが判明している。感染者は全体で31人（46%）〔店舗A：9人（43%）、B：2人（40%）、C：9人（43%）、D：11人（52%）〕であった。また、本調査を通じて初めて感染が判明した者（いずれも抗体検査で陽性が判明）が7人（10%）いた。感染者31人のうち、有症者は26人（84%）であった。

従業員アンケートでは、年齢中央値は26歳（範囲20-47歳）、新宿区内居住が46人（68%）、借上寮居住者が28人（41%）、同居者ありが32人（47%）であった。店舗内での感染対策状況は、接客中75%以上の時間でマスクを着用していた者が42人（62%）、出勤前の検温や体調確認をしていた者が50人（74%）、客のマスク着用頻度が50%未満と答えた者が39人（57%）であった。店舗外の行動は、75%以上の時間でマスクを着用していた者が51人（75%）、客との同伴出勤やアフター（店舗営業終了後に従業員と客とが飲食等をとることにすること）が週に1回以上あった者が34人（50%）、他の接待を伴う飲食店に週に1回以上行った者が1人（1%）、自店舗以外の方が密集する場所に週1回以上出かけた者が11人（16%）いた。酔いの程度は、勤務中（19～2時くらい）、アフターの時間帯（2～5時くらい）、朝（5～10時くらい）のそれぞれの時間帯で飲酒をする者、47人、39人、27人のうち、泥酔または酩酊となる者がそれぞれ10人（21%）、13人（33%）、8人（30%）であった。

4店舗の代表者へのインタビューから、3店舗が営業自粛要請明けの5月初め頃から感染症対策強化を始め、店舗内での従業員のマスク着用、出勤時の体温測定と有症状時の出勤停止の徹底、客への入店時の手指消毒の徹底および体温測定、1度に滞在する客数の制限、頻回の環境清掃（消毒）、回し飲みやシャンパンコール、イベントの自粛、可能な限りの換気等を行っていたことがわかった。一方で客のマスク着用率の低さ、深夜帯やアフター等で酔いが回ることによる感染対策への意識低下などが聞かれた。観察調査からは消毒剤の不適切な使用や管理、換気が難しい構造（風俗営業等の規制および業務の適正化等に関する法律により店舗構造では「客室の内部が外部から容易に見通すことができないもの」とされていることもあり、窓がない、開けられない等）がみられた。

考察

いわゆる「接待を伴う飲食店」は、密着、密集、密閉の「3密」が起りやすい業種である。今回調査した4店舗では、調査時点で従業員の感染者の割合が

40-52%と高かった。また、新たに過去の感染が判明した者 (PCR検査受診の有無を問わず) が10% (いずれも過去に発症していた) あり、探知されていなかった者を含め店舗従業員の多くが感染していたことが分かった。

今回の店舗はいずれも複数の感染者が発生しているものの、発生前からほとんどの店舗では一般的な感染防止策として、マスク着用 (1店舗は感染者発生後から)、入店時の手指衛生、共用物品や設備の消毒、入店時の体調チェック、従業員の衛生対策等について、可能な限りの対策がとられており、従業員も店舗の方針に従っていた。一方で、体調チェックの記録がない、不適切な消毒薬の使用 (推奨されるアルコールではなく、管理や使用方法の制限が大きい次亜塩素酸水が用いられていた)、換気の難しさ、客に感染症対策を実施してもらうことの難しさ、が明らかになった。加えて深夜帯やアフター時の酔いに伴う感染症対策への意識低下の可能性や集団生活といった社会背景、店舗外の従業員の行動に伴う感染リスクもあったと考えられた。なお、本調査では利用客へのインタビューや検査等は実施できていない。

インタビューで得た歌舞伎町の他の業種や他の店舗の感染症対策の取り組み状況から、本調査に参加いただいた店舗は感染症対策に比較的熱心に取り組まれている、いわゆる優良店と考えられた。新宿区をはじめ、歌舞伎町地域では様々な工夫をしながら多くの店舗に対して感染症対策への協力をお願いしており、歌舞伎町地域として感染症対策の底上げを図っている (https://www.city.shinjuku.lg.jp/kusei/cln2020_dwntwn.html)。今回の調査では、これらに加えて、繁華街地域や店舗を訪れる客への感染症対策の周知と協力、また従業員個人の店舗外での (客として店舗を訪れる際の) 行動への啓発等が重要であることがわかった。

謝辞: 本調査研究にご協力いただきました、新宿区繁華街新型コロナ対策連絡会の皆様、根本二郎新宿社交料理飲食業連合会会長をはじめ、歌舞伎町地域の店舗の皆様、吉住健一新宿区長はじめ新宿区および保健所の皆様、には多大なる感謝を申し上げます。

国立感染症研究所感染症疫学センター

小林祐介 有馬雄三 神谷 元 八幡裕一郎
山岸拓也 砂川富正 鈴木 基

同実地疫学専門家養成コース (FETP)

太田雅之

同感染病理部

新城雄士 鈴木忠樹

厚生労働省感染症危機管理専門家

養成プログラム (IDES)

岩本和世

国立感染症研究所免疫部

森山彩野 高橋宜聖 他 抗体検査チーム

同感染症危機管理研究センター

藤本嗣人

同副所長

大西 真 他 行政検査チーム

同所長

脇田隆字

<国内情報>

検体中のSARS-CoV-2 ウイルスコピー数とウイルス力価に係る考察

はじめに

仙台市における最初の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 感染者は2020年2月29日に確認され、それ以降9月30日までに261名の新規患者が確認されている。そこで、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の遺伝子が検出された検体について、ウイルス分離を試み、ウイルスコピー数との相関性を考察した。

検体からのSARS-CoV-2遺伝子検出およびコピー数の算出は、病原体検出マニュアル 2019-nCoV (国立感染症研究所) に記載された「TaqManプローブを用いたリアルタイムone-step RT-PCR法による2019-nCoVの検出」に従ってN2セットで行った。ウイルス分離はSARS-CoV-2遺伝子が検出された193検体 (鼻腔ぬぐい液189検体、唾液4検体) を用い、VeroE6細胞をシートさせた24穴プレートに検体100 μ Lを3穴ずつ接種し、30分以上感作後検体を除去し、2% FCS加MEMを0.5mL上層し、1週間細胞変性効果 (CPE) を観察して行った。

陽性検体中のウイルスコピー数

COVID-19と診断された人の年齢分布と初回検査時の検体1 μ L当たりのウイルスコピー数を次ページ表1に示した。陽性者は20~30歳が98人と一番多く、次いで30代で、20歳未満での陽性者は少なかった。初回検査時のウイルスコピー数は、60歳以上が平均で70万コピーを超えて最も多く、次いで20代、40代、30代と続き、10歳未満は平均で18,647コピーと少なかった。なお、67人は検体採取時は、無症状であった。

次ページ図1に発症日から検査日までの日数とウイルスコピー数の関係を示した。相関性はみられなかった ($R^2=0.3905$) が、ウイルスコピー数は発症後2日目が一番多く、発症後15日前後で1コピー未満まで減少する傾向がみられた。

検体からのSARS-CoV-2の分離

検体からのSARS-CoV-2の分離にはVeroE6細胞を用い、その結果を次ページ表2に示した。10,000コピー以上のウイルスが認められた95検体中89検体 (93.7%) でSARS-CoV-2が分離されたのに対し、1,000コピー未満の49検体では10検体 (20.4%) しかウイルス分離はできず、分離できた検体のウイルスコピー数の下限値は81コピーであった。

表1. COVID-19患者のウイルスコピー数（年代別）

年齢群(歳)	～10	10～20	20～30	30～40	40～50	50～60	60～
陽性者数	11	18	98	49	30	24	30
ウイルスコピー数	18,647	30,673	438,069	136,611	161,150	59,494	765,162

ウイルスコピー数:検体1μL中のウイルスコピー数の平均

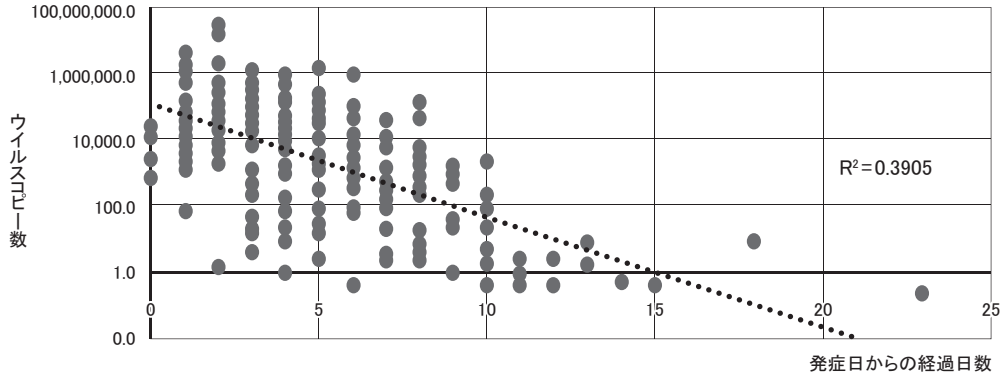


図1. COVID-19発症者検体中のウイルスコピー数（193検体）

表2. ウイルスコピー数とウイルス分離の相関性

ウイルスコピー数	～10 ²	10 ² ～10 ³	10 ³ ～10 ⁴	10 ⁴ ～10 ⁵	10 ⁵ ～10 ⁶	10 ⁶ ～10 ⁷	10 ⁷ ～	計
供試検体数	14	35	49	48	36	9	2	193
分離検体数	1	9	29	44	34	9	2	128
分離率(%)	7.1	25.7	59.2	91.7	94.4	100.0	100.0	66.3

ウイルスコピー数:検体1μL中のウイルスコピー数

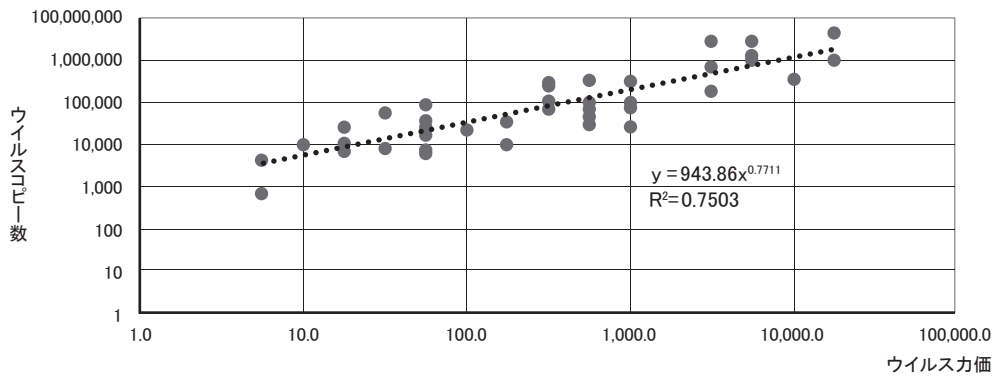


図2. 検体1μL中のウイルスコピー数とウイルス力価（TCID₅₀/50μL）

検体中のウイルス力価の測定

SARS-CoV-2が分離できた陽性検体46検体（すべて鼻腔ぬぐい液）について、2% FCS加MEMで10⁻¹⁰まで10倍段階希釈系列を作成し、VeroE6細胞をシートさせた96穴プレートに各希釈液50μLを4穴ずつ接種し、1週間CPEを観察した。ウイルス力価の計算はKarBerの式によってTCID₅₀/50μLとして算出した。さらに、各段階希釈液について、リアルタイムPCR法によりウイルスコピー数/検体1μLを測定

した。得られたデータをもとに散布図を作成したところ、累乗近似曲線は $Y=943.86X^{0.7711}$ となり、相関性が認められ（ $R^2=0.7503$ ）、1TCID₅₀は約944コピー/検体1μLであると算出された（図2）。

考察

陽性検体のウイルスコピー数は20～30歳と60歳以上の高齢者で増加し、また、発症後2日目の検体が最も多く、発症日数の経過とともに減少していく傾向がみられた。ウイルス分離は概ね10,000コピー以上の検

体では高率であったが、コピー数の減少とともに分離率も低下し、分離できた検体中のウイルスコピー数の下限値は81コピー/μLであった。また、検体中のウイルスコピー数とウイルス力価の比較から検体の1TCID₅₀は約944コピー/μLであったことから、検体中の感染粒子数は1μL当たり100~1,000コピーに1個程度と推定された。しかし、この推定からはみ出す検体もみられたことから、ウイルス力価を検討していく場合は、検体の採取時期、採取方法、検体の保管法、輸送用培地使用の有無など、様々な要因を考慮していく必要があると考えられる。

COVID-19の流行は続いており、仙台市内においても継続してSARS-CoV-2陽性者が見出されている。SARS-CoV-2の検体中の動態や病原体ゲノム解析は、早期診断、感染拡大防止、予防および治療法の確立にとって重要であり、今後も調査を継続していく予定である。

本調査は、厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)の助成により実施した。

仙台市衛生研究所
 勝見正道 山田香織 松原弘明
 成田美奈子 川村健太郎 田村志帆
 千田恭子 大森恵梨子 大下美穂
 村上未歩 石田ひろみ 狩野真由子
 相原篤志

<国内情報>

短期間に仙台市内で集積した腸管出血性大腸菌O157 VT2の発生状況および分子疫学解析結果について

2019年11~12月, 国内で腸管出血性大腸菌(EHEC)

O157 VT2株による感染症事例が広域発生した。仙台市においても同一タイプEHECによる症例の発生届が複数の医療機関から提出されたことから、発生状況と分離株の分子疫学解析の結果について報告する。なお、食品からのEHEC O157分離法について、事例1の食品では平成26(2014)年11月20日付け食安監発1120第1号の方法に準じて行ったが分離できなかった。そこで、国立医薬品食品衛生研究所工藤先生からの助言をいただき、事例2の食品については25°C、3時間の蘇生培養を実施し、その後、増菌培養に供した。この結果、EHEC O157 VT2が分離された(表1)。増菌培地はmECおよびnovobiocin加mECの2種類を用い、増菌温度も36°Cないし42°Cの2温度帯について実施した。しかし、培地の種類、増菌温度の違いによるEHEC分離に有意な差は認められなかった。一方、選択分離培地については、DHL、ソルビールマッコンキー寒天培地(SMac)、セフィキシム-アテルル酸カリウム添加ソルビールマッコンキー寒天培地(CT-SMac)、クロモアガーSTEC、クロモアガーO157の5種類を用いたが、CT-SMacからのみEHEC O157が分離できた。

事例1

2019年11月に市内の医療機関から、O157 VT2を原因とするEHEC感染症の発生届が提出された(患者①)。接触者調査を行ったところ、1名に腹痛、下痢等の症状があり、EHEC O157 VT2が分離された(患者②)。11月初旬に当該患者2名が利用した飲食店Aにおいて、喫食したメニューの参考食品(冷凍原料)を11月27日に検査したが、EHEC O157 VT2は分離できなかった(表1)。

事例2

2019年12月、市内の複数医療機関から、2グループ

表1. 菌株の分離状況およびMLVA解析

	菌株由来	食品検体の培養条件	菌株No.	分離菌株	MLVA type	MLVA complex
事例1	患者①糞便		1-1-1	EHEC O157 : H7、VT2	19m0488	19c058
	患者②糞便		1-1-2	EHEC O157 : H7、VT2	19m0488	19c058
	参考食品①	mEC、36°C	-	EHEC O26、VT1	-	-
		novobiocin mEC、36°C	-	<i>E. coli</i> O157	-	-
事例2	患者③糞便		2-1	EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058
	患者④糞便		2-2-1	EHEC O157 : H7、VT2	19m0488	19c058
	患者⑤糞便		2-2-2	EHEC O157 : H7、VT2	19m0488	19c058
	参考食品②	mEC、36°C、 蘇生培養あり	2-3-1	EHEC O157 : H7、VT2	19m0488	19c058
			2-3-2	EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058
			2-3-3	EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058
			2-3-4	EHEC O157 : H-、VT2	19m0487	19c058
		novobiocin mEC、36°C、 蘇生培養あり	2-3-5	EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058
			2-3-6	EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058
			2-3-7	EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058
	mEC、42°C、 蘇生培養あり	2-3-8	EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058	
2-3-9		EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058		
2-3-10		EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058		
2-3-11		EHEC O157 : H7、VT2	19m0487	19c058		

表2. 17 locus MLVA

MLVA type	EH11-11	EH11-14	EH11-8	EH157-12	EH26-7	EHC-1	EHC-2	EHC-5	EHC-6	O157-3	O157-34	O157-9	O157-25	O157-17	O157-19	O157-36	O157-37
19m0487	2	-2	1	7	-2	8	4	-2	-2	15	9	11	5	4	7	4	9
19m0488	2	-2	1	7	-2	8	4	-2	-2	16	9	11	5	4	7	4	10

表3. IS-printing system 結果

primer set 1-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	eae	16	hlyA
Size (bp)	974	839	742	645	595	561	495	442	405	353	325	300	269	241	211	185	171	137
判定	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1
コード	3			0			5			4			5			7		

primer set 2-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	stx2	stx1
Size (bp)	987	861	801	710	642	599	555	499	449	394	358	331	301	278	240	211	181	151
判定	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0
コード	6			1			1			6			4			2		

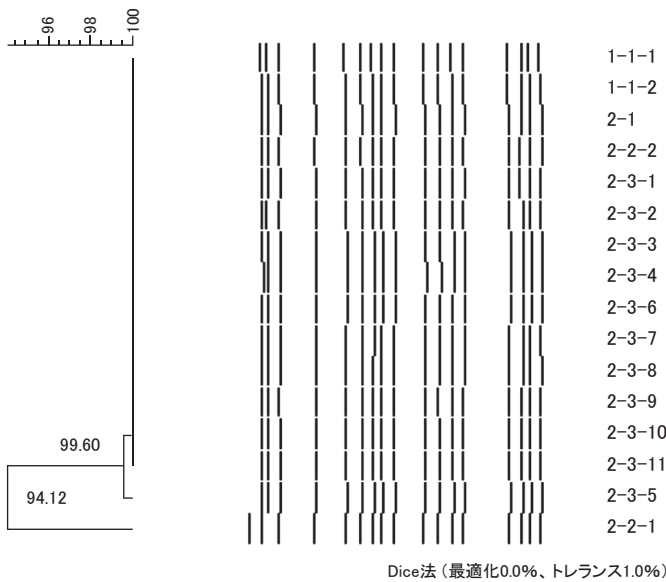


図. PFGEによるデンドログラム

3名のO157 VT2を原因とするEHEC感染症の発生届が提出された(患者③, ④, ⑤)。患者③と患者④, ⑤は別グループであったが, どちらも12月上旬に飲食店Bを利用していた。12月21日, 患者③, ④が喫食したメニューからその参考食品(冷凍原料)を検査したところ, EHEC O157 VT2が分離された(前ページ表1)。なお, 患者⑤については, 患者④と飲食店Bを利用したが, 当該食品の喫食はなく, 患者④の接触者調査にてEHEC O157 VT2が分離された。

分子疫学解析

上記2事例で発生した患者5名から分離されたEHEC O157 VT2, 5株と事例2の食品検体から分離されたEHEC O157 VT2, 11株について, 分子疫学解析を実施した。

①Multiple-locus variable-number tandem-repeat

analysis (MLVA法)

Izumiyaら(2010年)¹⁾に記載の遺伝子座17 locusについてMLVA法を実施した。事例1, 2で分離した株のうち, 菌株No.1-1-1(患者①由来), 1-1-2(患者②由来), 2-2-1(患者④由来), 2-2-2(患者⑤由来)および食品由来1株(2-3-1)は, MLVA type 19m0488であった。患者③由来の菌株No.2-1および食品由来10株(2-3-2~2-3-11)は, すべて19m0487であった(表2)。この2タイプは, O157-3およびO157-37の2 locus variantであり, いずれもMLVA complex 19c058に属した(表2)。

②IS-printing system法

IS-printing system Ver.2 (TOYOBO)を使用し, その取扱説明書に従ってPCRおよび電気泳動を実施した。得られた泳動像から, スタンダードDNAと比較して, 各サイズのバンドの有無について, 有りを「1」, 無しを「0」として表を作成し, それぞれの菌株について類似性を比較した。事例1, 2で分離したすべての株で, すべての標的遺伝子増幅の有無が一致した(表3)。

③Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE法)

Pulsenet Internationalの定めた方法に準拠し, 制限酵素Xba Iを使用して実施した。泳動像は, Fingerprinting II (BIO-RAD)を用い, Dice法(最適化0.0%, トランス1.0%)により, 近似係数を算出し, UPGMAによりデンドログラムを作成し解析した。菌株No.2-2-1(患者④由来)は, 他の株と2バンド異なり, 近似度も94.12%でやや低かったが, それ以外の株は近似度99.60%以上の相同性を示した(図)。

今回, 関連性のない2店舗で短期間に同一由来株に起因したEHEC感染症事例が発生した。分子疫学解析を実施したところ, 現在, EHECの分子疫学解析法と

して主要な3法については、改めて、原因調査および事例間の関連性調査に有用であることが確認できた。さらに、本事例ではIS-printing system法については、すべて一致した。一方、MLVA, PFGEでは1株ずつ他と異なる解析結果となった。複数の解析手法を併用することは、疫学的な関連性をより詳細に考察するために有用と考える。

低温流通食品の普及に伴い、今後ますますdiffuse outbreakの発生が懸念される。各地域間における発生情報の共有と分子疫学解析は、実態解明および拡大防止の大きなカギとなると考える。

参考文献

- 1) Izumiya H, *et al.*, Microbiol Immunol 54: 569–577, 2010

仙台市衛生研究所

山田香織 星 俊信 村上未歩
大下美穂 大森恵梨子 千田恭子
橋本修子 相原篤志 勝見正道

<国内情報>

急性脳症との鑑別を要した乳児ボツリヌス症の1例

はじめに

乳児ボツリヌス症は、ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) の芽胞を吸入・嚥下することを原因として0歳の乳児に発症する疾患で、脳神経系から始まる対称性、下降性の弛緩性麻痺、散瞳、便秘などの副交感神経遮断症状を特徴とする。今回、2020年6月に福岡市において、初診時、急性脳症を疑われた9か月の男児の経過を報告する。

臨床経過

症例は9か月男児。周産期歴、既往歴に特記事項なし。第1病日より体動が減り、第3病日に便秘が出現した。第6病日より経口摂取量が減少し、眼瞼が下垂したため、第7病日に急患センターを受診した。血液検査では血糖63mg/dLと正常下限であった以外に異常なく、精査のため前医へ入院した。前医での診察時、開眼しているものの、哺乳できず、四肢の自発運動が乏しいことから急性脳症を疑われ、同日、九州大学病院へ転院搬送された。当院へ搬送時、あやすと笑うものの、哺乳はできず、寝返りできない状態であった。瞳孔は両側3mm、対光反射は緩慢であった。筋力は軽度低下し、深部腱反射は減弱していた。脳波検査、髄液検査および頭部MRIに異常なく、急性脳症は否定的であった。眼瞼下垂と筋力低下および便秘症状が持続することからボツリヌス症が疑われ、同院を管轄とする福岡市東保健所に連絡が入り、第10病日に採取した糞便検体および第11病日に採血した血清検体において、細菌学的検査が行われた。反復筋電図検査にて50Hz刺激でwaxingが認められた。抗アセチル

コリン抗体、テンシロン試験いずれも陰性であった。後日、便からボツリヌス毒素およびボツリヌス菌が検出されたとの検査結果報告があり、本症例は、乳児ボツリヌス症と診断された。経過中、呼吸障害なく、経管栄養を継続した。神経症状は緩徐に改善し、第17病日に経管栄養を中止し、第18病日に退院した。第45病日、座位を保てるようになり、発症前の発達レベルに回復した。保育園入園を検討していたこともあり、第58病日の糞便検体で再検査が行われた。

細菌学的検査

福岡市東保健所が、福岡市保健環境研究所へ検体を輸送し、福岡市保健環境研究所から、国立感染症研究所(感染研)へ行政検査依頼がなされた。第10病日採取の糞便検体において、マウス試験によりA型ボツリヌス毒素およびA型ボツリヌス毒素産生性ボツリヌス菌が検出された。血清検体(第11病日に採血)からのボツリヌス毒素は陰性であった。第58病日採取の糞便検体では、ボツリヌス菌は検出されなかった。

福岡市東保健所における対応

福岡市東保健所は、乳児ボツリヌス症疑い症例の連絡を受け、福岡市保健環境研究所や感染研と相談の上、患児の血清と糞便の採取を医療機関に依頼した。行政検査の結果、乳児ボツリヌス症と確定診断され、医療機関から提出された発生届を受理した。なお、ハチミツ摂取歴はなかった。退院後は、二次感染予防として、患児の保護者に患児の排泄物の取り扱いなどの指導を行った。

考察

乳児では、意識障害と、筋力低下の鑑別はしばしば困難である。急性脳症を疑われ、脳波検査やMRIで異常を認めない場合、ボツリヌス症を鑑別する必要がある。通常、ボツリヌス症では散瞳を指摘されることが多いが、本症例では対光反射が保たれていた点が非典型的であった。全体的に症状が軽度であったためと推測した。また、九州大学小児科では過去10年に2例のボツリヌス症を診断した経験から、保健所、福岡市保健環境研究所および感染研との連絡を円滑に進めることができ、早期診断が可能であった。

九州大学病院小児科

園田有里 一宮優子 鳥尾倫子

實藤雅文 酒井康成

九州大学病院神経内科

入江剛史 田中弘二

福岡市東保健所

塚本あすみ 山本信太郎 衣笠有紀

福岡市保健環境研究所保健科学課

阿部有利 日高千恵

国立感染症研究所細菌第二部

加藤はる 妹尾充敏