

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. 8 (No.498)

2021年 8 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

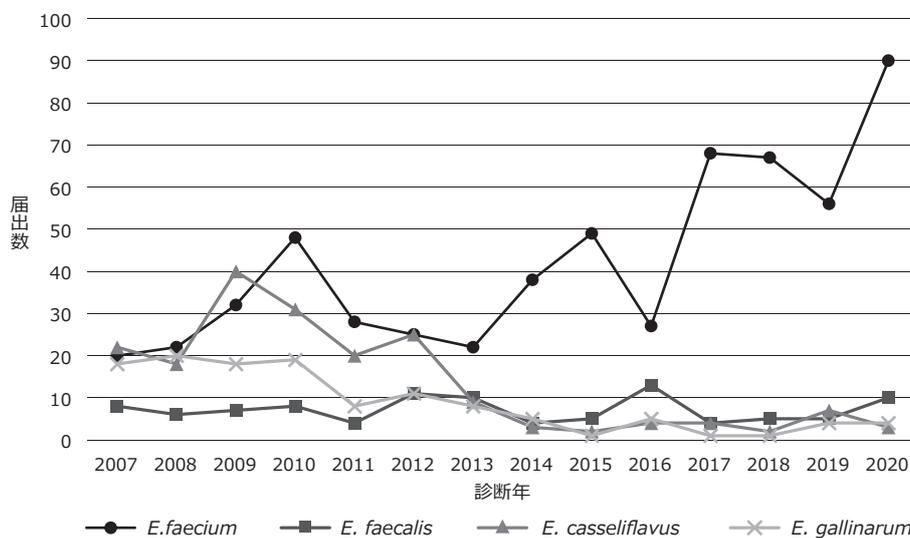
(禁、無断転載)

VREの薬剤耐性機構について3, 大阪健康安全基盤研究所におけるVRE検査4, VREアウトブレイク発生時のスクリーニング6, がんセンターにおけるVREアウトブレイク事例8, VREの臨床・治療について9, 海外におけるVREの分離状況と新たな流行株の出現11, VREの家畜環境中での増加と輸入食肉を介したヒトへの伝播12, 新型コロナワクチン接種後にCOVID-19と診断された症例に関する積極的疫学調査(第一報)13, 同一の調理従事者が勤務した複数の飲食店におけるノロウイルスG II.17 [P17]による食中毒事例16, 神奈川県におけるCOVID-19で出現する症状の疫学的解析18, 国内におけるSARS-CoV-2 N501Y変異株置き換わりに関する分析20, NESID病原体検出情報に報告されたCOVID-19または疑い症例から検出された病原体22

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> バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症

図. バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症届出における主要4菌種の報告数、2007~2020年 (菌種名記載なしを除く、n=1,005)



(感染症発生動向調査: 2021年1月25日現在届出数)

腸球菌属はグラム陽性球菌であり、腸管や環境に常在し、健常人の便培養から分離され、尿検体に混入することもある。ヒト感染症に関与する菌種としては *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*などが挙げられ、臨床検体から分離される腸球菌の約7割が *E. faecalis*である。腸球菌は日和見病原体であり、高齢者、糖尿病、悪性腫瘍、心疾患、手術後患者などの感染防御能の低下した易感染宿主に菌血症、心内膜炎、尿路感染症、腹腔・骨盤内感染症などの感染症を引き起こす。中でも菌血症、心内膜炎は重症感染症であり、*E. faecium*による菌血症は致死率が高い。セフェム系薬やカルバペネム系薬、アミノグリコシド系薬に自然耐性を示す腸球菌による感染症において、バンコマイシンは極めて重要な抗菌薬とされている。

バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci: VRE) 感染症は、1999 (平成11) 年4月から感染症法に基づく全数把握対象疾患となった。感染症法上の定義は、バンコマイシンに耐性を示す腸球菌による感染症である。届出のために必要な検査所見

はバンコマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) が $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で、通常無菌的であるべき検体 (血液、腹水、胸水、髄液など) の場合、検査所見を満たす株が分離された時点で届出対象となる。また、通常無菌的でない検体 (喀痰、膿、尿など) の場合、分離株に対するバンコマイシンのMICが $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で感染症の起因为菌と判定された場合、届出対象となる (届出基準は <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-14-01.html>)。

バンコマイシン耐性機序 (本号3ページ)

バンコマイシンやテイコプラニンなどのグリコペプチド系薬は細胞壁合成阻害薬である。グリコペプチド系薬耐性は、グリコペプチド系薬の親和性が低下することによる。高度耐性を付与する耐性型としてVanA型、VanB型、VanD型、VanM型が知られている。VanA型は通常バンコマイシン、テイコプラニンに高度耐性を示し、VanB型はバンコマイシンに高度耐性を示すがテイコプラニンに感性を示す。一方、VanC型は、バンコマイシンに低度耐性、テイコプラニンに (2ページにつづく)

(特集つづき)

感性を示し、グリコペプチド系薬耐性が臨床上問題となることは少ない。

感染症発生動向調査 (NESID)

1999年に全数把握対象疾患となった当初、VRE感染症届出のために必要な検査所見は、分離同定された腸球菌に対するバンコマイシンのMIC値が16 µg/mL以上であること、もしくは、バンコマイシン耐性遺伝子*vanA*、*vanB*または*vanC*の検出となっていた。しかし、*vanC*は*E. gallinarum*、*E. casseliflavus*が染色体上に保有する遺伝子であり、VanC型のみVREは臨床的にほとんど問題とならないことから、2013(平成25)年4月にバンコマイシン耐性遺伝子の検出の項目が削除され、現在の薬剤感受性試験のみの基準となった。この変更に伴い、2012年頃まで認められていた*E. faecium*、*E. casseliflavus*、*E. gallinarum*および*E. faecalis*の届出のうち、2013年以降*E. casseliflavus*、*E. gallinarum*の報告が激減し、*E. faecium*がその大半を占め、近年では80%を超えている(前ページ図)。

NESIDによる届出患者数は2011~2019年まで年間100例未満で推移してきた。しかし、2020年は135例と、これまで最多であった2010年の120例を超えた。届出都道府県数で比較しても、過去10年間で届出数が55例と最も少なかった2013年が15都道府県からであったのに対し、2020年は26と、都道府県数が約1.7倍に増加している(IASR 42: 100-101, 2021)。届出菌種の推移からも、これらの増加の多くがバンコマイシン耐性*E. faecium*によるものと推測される。

2017(平成29)年の通知(健感発0328第4号)では、VRE感染症の届出があった際には地方衛生研究所(地衛研)等での試験検査の実施に努めること、とされた。この後、地衛研等において試験検査が実施できるよう、体制の充実が強化されつつある(本号4ページ)。2014(平成26)年の通知(医政地発1219第1号)では、医療機関内でのVRE感染症アウトブレイクへの対応について、保菌も含めて1例目の発見をもってアウトブレイクに準じて嚴重な感染対策を実施することが定められた。VRE感染症の集団発生事例は、2000年代前半までは長期療養型病床を持つ、比較的小さな医療機関が多かったが、2000年代後半になると急性期医療機関での発生が多くなり、2018~2019年には急性期基幹病院での大規模な院内感染が複数発生した(IASR 42: 100-101, 2021, および本号6ページ)。医療機関は早期から保健所、地衛研と連携することで、アウトブレイクの拡大を防ぐことが重要である(本号8ページ)。

VRE感染症の治療は、ペニシリン感性であればアンピシリンが用いられるが、アンピシリン耐性のVRE感染症の治療では、ダプトマイシンやリネゾリドが抗菌薬治療の軸となる(本号9ページ)。

海外の動向

VREのヒトからの分離報告は1988年にヨーロッパで、続いて1989年に米国で報告された。それ以降、米国では急速にVREが医療機関に広がったとされている。米国において医療環境でVREが広がった原因は、医療環境におけるバンコマイシン使用量の増加によるとされている。1990年代までは高度医療の普及した米国・欧州からの報告が多かったが、現在までには世界中ほぼすべての地域に広まった。2010年代後半以降、海外の複数の地域においてVREの分離率の増加が報じられており、その背景に新たな流行株の出現が示唆されている(本号11ページ)。

輸入食肉におけるVRE

ヨーロッパとアジアの一部の国においては、バンコマイシンと同じグリコペプチド系抗抗菌薬である動物用アボパルシンが長期間用いられており、家畜環境中でのVREの増加と、そのヒトへの伝播が問題となった。わが国でも輸入食肉からVanA型VREが多く検出されていた。多くの国々では2000年頃までにアボパルシンの使用が禁止され、輸入食肉からのVREの検出頻度は減少してきた。一方、近年VanN型VREが国産鶏肉から継続的に分離され、海外から輸入される雛鳥との関連性が推測されている(本号12ページ)。このため今後も継続的な監視が求められる。

おわりに

わが国におけるVRE感染症の届出数は諸外国と比較すると極めて少なく、VREは依然として稀な耐性菌である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業によると、VREは参加医療機関の約10%でしか分離されていない。しかしながら海外の複数の地域においてVREの分離率の増加が報告される中、わが国でも近年、大規模な院内感染事例が急性期基幹医療機関を中心に複数報告されている。基幹医療機関で大規模な院内感染が発生した場合は、入院患者の制限など、地域の医療体制に影響するだけでなく、転院を介して療養型病床を持つ中小規模医療機関へVREが拡散することになり、ひいては医療圏域全体あるいはそれを越えた拡散のリスクを伴う。

NESIDにおいてVRE感染症発症者を対象としたサーベイランスが実施されているが、いったん、院内感染が認められた場合は、保菌者も含めたスクリーニングが長期間必要となり、医療機関の一時的閉鎖による経済損失や、スクリーニング等の感染対策に要する費用が甚大となる。このため、VRE感染症の届出があった際には、地域的な感染拡大の可能性を念頭に置き、分離菌株の確保、地衛研での試験検査を確実に実施する必要がある。

また、医療圏でのVRE感染症発生動向について医療機関、自治体が情報を共有し、保健所や地衛研が感染対策を主導的に進めることが望まれる。

<特集関連情報>

バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci: VRE) の薬剤耐性機構について

細菌の細胞壁合成過程とバンコマイシンの作用機構
 バンコマイシンを含め、グリコペプチド系薬は細菌の細胞壁の合成を阻害する抗菌薬である。細菌の細胞壁物質はペプチドグリカンで、2種類の糖、*N*-アセチルムラミン酸 (MurNAc) と *N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc) の繰り返し結合による直列の鎖が、ペプチドで架橋されている構造をとっている。すなわち細胞壁は糖鎖を縦糸とすると、ペプチドによる架橋を横糸とする網目構造をしている。この細胞壁が合成される時、最初に細胞質内で細胞壁前駆体 (ムレインモノマー) が作られる。まず糖鎖の構成成分の基となる UDP-MurNAc にアミノ酸が順次結合し、最終的に5個のアミノ酸によるペプチド鎖 (ペントペプチド) が付加され、さらにもう1つの糖である GlcNAc が結合する。その結果、最終的にムレインモノマーである lipid-MurNAc (GlcNAc) -L-Ala¹-γ-D-Glu²-L-Lys³-D-Ala⁴-D-Ala⁵ が細胞膜の内側で形成される。なお、ペントペプチドの D-Ala⁴-D-Ala⁵ 部分は、リガーゼ酵素 Ddl (*ddl* 遺伝子産物) の働きによって2分子の D-Ala から D-Ala-D-Ala が先に合成され、これがペプチド鎖末端の -L-Lys³ に付加することでペントペプチドが形成される。このムレインモノマーが細胞膜外へ運ばれ (細胞膜上で反転)、細胞壁架橋酵素であるペニシリン結合蛋白 PBP の働きによって、合成中のペプチドグリカンと前駆体との糖鎖間およびペプチド鎖間での結合がそれぞれ起こり、細胞壁が完成する。このペプチド鎖同士が結合する時にペントペプチド末端の5番目の D-Ala⁵ が切れ、4番目の D-Ala⁴ が他のペプチド鎖と結合することにより架橋される。

グリコペプチド系薬はグラム陽性菌に有効で、菌の細胞膜外において細胞壁前駆体ムレインモノマーのペントペプチド末端の D-Ala⁴-D-Ala⁵ 部分に特異的に結合する。そのため PBP によるペプチド結合 (架橋反応) が阻害され、細胞壁合成が停止する。グラム陰性菌においては薬剤が外膜を通過することができず、その作用点であるペプチドグリカン層に到達できない。そのためグラム陰性菌は、バンコマイシンに対して自然耐性である。

VRE のバンコマイシン耐性機序と耐性遺伝子¹⁾

VRE では細胞壁前駆体の -D-Ala⁴-D-Ala⁵ 部分の5番目の D-Ala⁵ が D-lactate (乳酸, 図表では Lac と表記)、または D-Ser (セリン) に置換され、-D-Ala⁴-D-lactate⁵ あるいは -D-Ala⁴-D-Ser⁵ となっている (表)。グリコペプチド系抗菌薬は、これらの前駆体に結合できないために菌の細胞壁合成が阻害されず薬剤耐性となる。D-Ala-D-lactate を形成する耐性型 (後述) の方が D-Ala-D-Ser を形成する他の耐性型よりも薬剤親和性が低いために、高度耐性 (高 MIC 値) となる。ペプチド鎖による架橋形成時には末端の -D-lactate⁵ あるいは -D-Ser⁵ は切り離されるので、でき上がった VRE の細胞壁は通常の細胞壁と変わらない。VRE として複数の耐性型 (Van 型) が報告されているが、高度耐性を示す耐性型 (-D-Ala⁴-D-lactate⁵ 構造の前駆体合成) として VanA 型, VanB 型, VanD 型, VanM 型が知られており、それらの起源はグリコペプチド系抗菌薬を産生する微生物 (放線菌類) と考えられている (表, 次ページ図 1)。VRE の高度バンコマイシン耐性は、可動因子 (伝達性のプラスミドやトランスポゾン) 上に存在するこれら特異的な耐性遺伝子を外来性に獲得したことによるもので、単に抗菌薬投与や突然変異によって高度耐性 VRE が生じることはない。実際の臨床においては VanA 型および VanB 型が多く分離され、また

表. バンコマイシン耐性遺伝子の Van 型分類

耐性型	リガーゼ遺伝子	標的部位 (細胞壁前駆体) のアミノ酸置換	一般的な耐性度 MIC (mg/L)		耐性の発現誘導	伝達性	転移因子	遺伝子の存在部位	主な菌種
			バンコマイシン	テイコブラニン					
VanA	<i>vanA</i>	D-Ala-D-Lac	64 - >1000	16 - 512	あり	あり	Tn1546	プラスミド/染色体	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>
VanB	<i>vanB</i>	D-Ala-D-Lac	4 - >1000	0.5 - 1	あり	あり	Tn1549/ Tn5382	プラスミド/染色体	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>
VanC	<i>vanC1</i>	D-Ala-D-Ser	2 - 32	0.5 - 1	なし	なし		染色体	<i>E. gallinarum</i>
	<i>vanC2/3</i>	D-Ala-D-Ser	2 - 32	0.5 - 1	なし	なし		染色体	<i>E. casseliflavus</i>
VanD	<i>vanD</i>	D-Ala-D-Lac	64 - 128	4 - 64	なし	なし		染色体/プラスミド	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>
VanE	<i>vanE</i>	D-Ala-D-Ser	8 - 32	0.5	あり	なし		染色体	<i>E. faecalis</i>
VanG	<i>vanG</i>	D-Ala-D-Ser	16	0.5	あり	あり		染色体	<i>E. faecalis</i>
VanL	<i>vanL</i>	D-Ala-D-Ser	<16	<2	あり	なし		染色体	<i>E. faecalis</i>
VanM	<i>vanM</i>	D-Ala-D-Lac	>256	>64	あり	あり		プラスミド/染色体	<i>E. faecium</i>
VanN	<i>vanN</i>	D-Ala-D-Ser	<16	<1	なし	あり		プラスミド	<i>E. faecium</i>

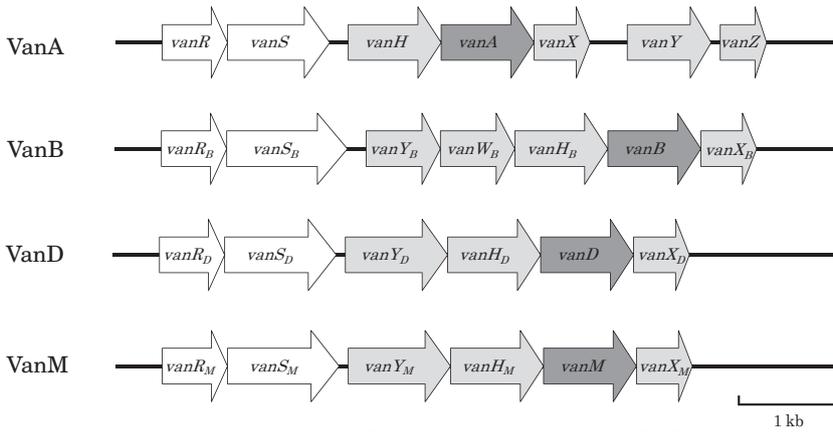


図1. VREの高度耐性Van型遺伝子クラスターの構造

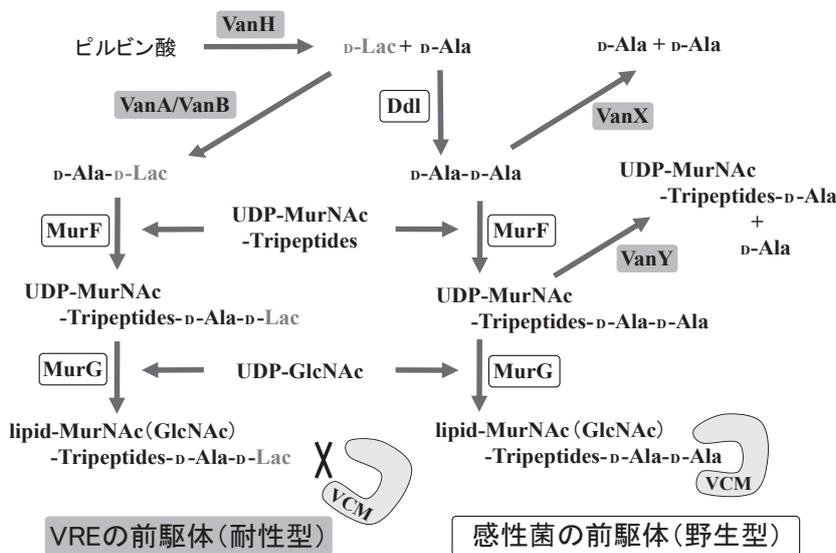


図2. 腸球菌の細胞壁前駆体合成とVREの各Van蛋白質(酵素)の働き

菌種としては *Enterococcus faecium* が主で、次いで *E. faecalis* が多く分離される。他の Van 型は -D-Ala⁴-D-Ser⁵ 構造の前駆体を合成する VRE であり、高度耐性を示さないことから臨床で問題となることは少ない。

各 Van 型 VRE の基本となる保存された耐性遺伝子は、*vanRSHAXYZ* である (図1)。*vanR* と *vanS* は *vanHAX* 発現のための調節遺伝子、*vanHAXY* はバンコマイシン耐性のための遺伝子である (図2)。VanH は酸化還元酵素で、NADP (H) を酸化し、ピルビン酸を還元し D-lactate (乳酸) を生産する。VanA は D-Ala と D-lactate の結合酵素 (リガーゼ) で、これにより D-Ala-D-lactate が形成される。この dipeptide が UDP-tripeptide に結合され、UDP-tripeptide-D-Ala⁴-D-lactate⁵ (または UDP-tripeptide-D-Ala⁴-D-Ser⁵) ができる。VanX は正常な dipeptide である D-Ala-D-Ala を分解し、バンコマイシン感性となる (野生型) 前駆体の産生を抑える。VanY は正常な前駆体である UDP-tripeptide-D-Ala⁴-D-Ala⁵ から末端の D-Ala⁵ を切り離し、VanX と同様に野生型前駆体の産生を抑

える。VanY、VanXによって切り出された D-Ala は -D-Ala⁴-D-lactate⁵ 合成のための基質として再利用される。VRE はこれら Van 蛋白質の協調的な働きによって、バンコマイシンを含むグリコペプチド系抗菌薬の存在下でのみ耐性型の細胞壁前駆体を合成して薬剤耐性となる。一方で、抗菌薬の存在下においても染色体性の *ddl* 遺伝子 (Ddl リガーゼ酵素) は発現するために、ペプチド末端が野生型 (バンコマイシン結合可能) -D-Ala⁴-D-Ala⁵ の細胞壁前駆体も合成されている (図2)。実際の VRE においてはこの野生型と耐性型の前駆体の量比も耐性度に影響すると考えられている。

参考文献

- 1) 富田ら, 薬剤耐性菌制御のための教育セミナー: 資料集: 108-121 http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/project/5th_KyouikuSeminar (40.5MB) v2.pdf
群馬大学大学院医学系研究科 細菌学/薬剤耐性菌実験施設 富田治芳

<特集関連情報>

大阪健康安全基盤研究所におけるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 検査

近年、日本国内でのバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci: VRE) 感染症届出数は増加傾向にあり、院内感染事例も続発している。大阪府での届出数は2016年から増加に転じ、2018年には24件、2019年には32件、2020年には21件が届出された (2020年は速報値)、全国で最多であった。このような状況の中、大阪健康安全基盤研究所では、発生届の出された VRE 感染症の原因菌株や院内感染疑い事例における保菌者検便で検出された菌株について、保健所や医療機関からの依頼に応じて菌株の解析を VRE 検査として実施している。そこで今回は、当所で実施している VRE 検査 [純培養の確認、菌種同定、バンコマイシン耐性遺伝子検出、薬剤感受性試験、パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 型別] の概要について説明する。

純培養の確認

以降の検査は、被検菌株が純培養菌であることが前

提となるため、検査前に純培養の確認を行っている。まず、搬入菌株を32 μ g/mLのバンコマイシン (VCM) を添加したエンテロコッカセル寒天培地 (日本BD) に塗抹し、37 \pm 1 $^{\circ}$ Cで48時間培養する。培養後に周囲に黒色帯を伴う発育集落を釣菌し、5%ヒツジ血液寒天 (BA) 培地あるいはbrain heart infusion (BHI) 寒天培地に画線塗抹後、24時間培養する。その後、発育集落を観察し、純培養であることを確認する。なお、搬入菌株が32 μ g/mL VCM添加エンテロコッカセル寒天培地上で発育しない場合は、添加濃度を0-4 μ g/mLとして、再度培養する。

菌種同定

検査精度を確保するため、菌種同定は複数の方法で実施することが好ましく、生化学的性状試験、質量分析、菌種特異的遺伝子検出を実施している。生化学的性状試験では、グラム陽性球菌、エスクリン加水分解陽性、6.5% NaCl 耐容性 (菌種によっては耐容性を示さない)、カタラーゼ試験陰性が腸球菌の鑑別性状となる。また、菌種同定には市販されているいくつかの細菌同定用キットが利用できるが、分離頻度の高い *Enterococcus faecium* の同定では、BD BBLCRYSTAL RGP 同定検査試薬 (日本BD) で良好な結果が得られることが多い。

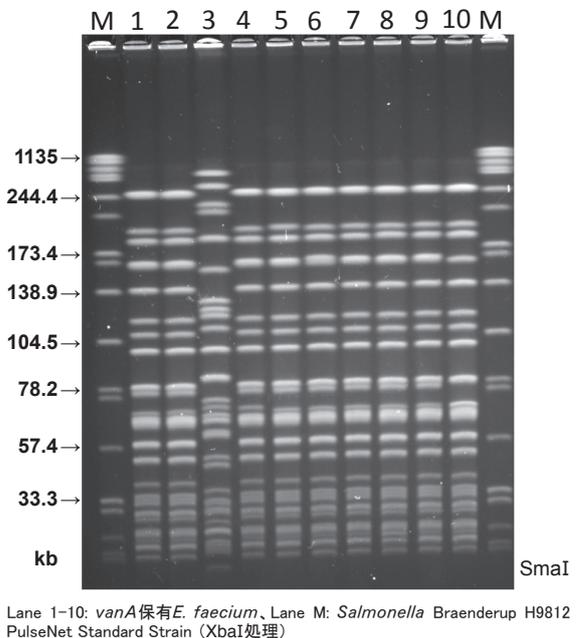
質量分析では、純培養を確認した集落について、ギ酸・エタノール抽出法により菌体タンパクを抽出し、MALDI-TOF MS (Bruker) により菌種同定を行っている。さらに、後述する multiplex-PCR 法により菌種特異的遺伝子の検出も実施している。

菌種特異的遺伝子およびVCM耐性遺伝子の検出

検体として搬入される頻度の高い *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* は、*ddlE. faecium*, *ddlE. faecalis*, *vanC1*, *vanC2/3* をそれぞれの菌種特異的に保有している。そこで、これら遺伝子と *vanA*, *vanB* および *Enterococcus* 特異的遺伝子を標的とした multiplex-PCR 法により、菌種同定とVCM耐性遺伝子の検出を同時に実施している (表)。まず、純培養を確認した集落について、アルカリ熱抽出法あるいはボイル法によりDNAテンプレートを調製する。QIAGEN multiplex PCR Kit を用い、プライマー VanABF, VanAR, VanBR, C₁, C₂, VanC23F, VanC23R, DD13 (+), DD3-2 (-), FAC1-1 (+), FAC2-1 (-) はそれぞれ終濃度0.2 μ M, Ent1 および Ent2 は終濃度0.4 μ M で試薬を調製し、DNAテンプレートを加える。PCR増幅は、95 $^{\circ}$ C 15分 \rightarrow (95 $^{\circ}$ C 30秒 \rightarrow 57 $^{\circ}$ C 90秒 \rightarrow 72 $^{\circ}$ C 90秒) \times 35サイクル \rightarrow 72 $^{\circ}$ C 10分の条件で行う。増幅産物は2% TAEアガロースを用いて100Vで30分間の泳動後に分子量を確認する。

表. 菌種特異的遺伝子およびバンコマイシン耐性遺伝子の検出用プライマー

プライマー	配列(5'→3')	標的遺伝子(増幅産物分子量 bp)	参考文献
VanABF	GTAGGCTGCGATATTCAAAGC	<i>vanA</i> (231bp), <i>vanB</i> (330bp)	1)
VanAR	CGATTCAATTGCGTAGTCCAA		
VanBR	GCCGACAATCAAATCATCCTC		
C ₁	GGTATCAAGGAAACCTC	<i>vanC1</i> (822bp)	2)
C ₂	CTTCCGCCATCATAGCT		
VanC23F	CAGCAGCCATTGGCGTACAA	<i>vanC2/3</i> (597bp)	1)
VanC23R	CAAGCAGTTTTTGTAGTAGTTC		
DD13(+)	CACCTGAAGAAACAGGC	<i>ddlE. faecalis</i> (475bp)	3)
DD3-2(-)	ATGGCTACTTCAATTTTCACG		
FAC1-1(+)	GAGTAAATCACTGAACGA	<i>ddlE. faecium</i> (1091bp)	3)
FAC2-1(-)	CGCTGATGGTATCGATTTCAT		
Ent1	TACTGACAAACCAATTCATGATG	<i>Enterococcus</i> 特異的遺伝子 (112bp)	4)
Ent2	AACTTCGTCACCAACGCGAAC		



Lane 1-10: *vanA* 保有 *E. faecium*, Lane M: *Salmonella* Braenderup H9812 PulseNet Standard Strain (XbaI 処理)

図. *vanA* 保有 *Enterococcus faecium* のパルスフィールドゲル電気泳動像

なお、稀に FAC1-1 (+), FAC2-1 (-) で増幅産物が得られない *E. faecium* が認められる。この場合は、国立感染症研究所病原体検出マニュアル⁵⁾に記載されているプライマーを用いる。

薬剤感受性試験

Etest (バイオメリュー) を用いて、VCM および テイコプラニンの最小発育阻止濃度値 (MIC 値) を測定している。*E. faecium* の場合は ミューラーヒントンII 寒天培地 (日本BD) を用いて、好気培養条件下、36 $^{\circ}$ C で 24 時間培養後に MIC 値を測定する。

PFGE 型別

BIO-RAD 社の PFGE システムを用いて、制限酵素 SmaI による PFGE 法⁶⁾ により実施している (図)。まず、菌株の BHI 培養液 200 μ L を遠心し、沈殿を 120 μ L の懸濁用バッファー (10mM Tris-HCl, 1M NaCl ; pH7.6)

に懸濁する。これを、1.0% SeaKem Gold agarose (TaKaRa) 120 μ Lと混和し、アガロースブロックを作製する。アガロースブロックを1 mLの溶菌処理溶液〔10mM Tris-HCl, 1M NaCl, 0.1M EDTA 溶液 (pH7.2) に調製〕にリゾチーム (1 mg/mL) と mutanolysin (SIGMA, 50U/sample) を溶解〕に入れ、37 $^{\circ}$ Cで1晩反応させる。溶菌処理溶液を除去後、1 mLのプロテイナーゼK処理液〔0.5M EDTA (pH8.0) にプロテイナーゼK (1 mg/mL) と *N*-lauroylsarcosine (終濃度1.0%) を溶解〕を加え、55 $^{\circ}$ Cで8時間-1晩振盪しながら反応させる。反応後、プロテイナーゼK処理液を除去し、TE buffer (pH8.0) を30分ごとに3回交換する。

制限酵素はニッポン・ジーンのSmaIを使用している。適切な大きさにカットしたアガロースブロックに1倍濃度のAバッファーを加え、室温で15分間平衡化する。Aバッファーを除去後、1検体当たり30 UのSmaIを含むAバッファーを加え、30 $^{\circ}$ Cで1晩反応させる。SmaI処理後のマイクロチューブに、400 μ Lの0.5 \times TBEを加えて室温放置する。泳動用の1% SeaKem Gold agaroseを0.5 \times TBEで溶解し、50 $^{\circ}$ Cで保温する。コーム上にSmaI処理の終わったアガロースブロックを置き、余分な水分を除去後、コームをゲル作製台にセットし、泳動用アガロースを流し込み固化する。泳動用バッファーは0.5 \times TBEを用い、initial time: 0.7秒, final time: 15.0秒, voltage: 6V/cm, run time: 19時間, buffer温度: 14 $^{\circ}$ C (夏季は12 $^{\circ}$ C) で泳動する。泳動後は常法に従って染色、脱色、写真撮影する。

判定はTenover⁷⁾らの基準に従い、株間のバンド違いが3カ所以内であれば、遺伝的関連性は高いと判定する。複数菌株を比較する場合、BioNumericsソフトウェア (Applied Maths) を用いてDice係数により類似度を算出し、UPGMA法によるデンドログラムでクラスター解析を行う。

参考文献

- 1) Bell JM, *et al.*, J Clin Microbiol 36: 2187-2190, 1998
- 2) Dutka-Malen S, *et al.*, J Clin Microbiol 33: 24-27, 1995
- 3) Depardieu F, *et al.*, J Clin Microbiol 42: 5857-5860, 2004
- 4) Ke D, *et al.*, J Clin Microbiol 37: 3497-3503, 1999
- 5) 国立感染症研究所病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌 令和2年6月改訂版Ver2, https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/ResistantBacteria_20200604.pdf (令和3年6月20日最終アクセス)
- 6) Murase T, *et al.*, Epidemiol Infect 192: 421-424, 2002
- 7) Tenover FC *et al.*, J Clin Microbiol 33: 2233-2239, 1995

大阪健康安全基盤研究所微生物部
原田哲也 梅川奈央
河原隆二 川津健太郎

<特集関連情報>

バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) アウトブレイク発生時のスクリーニング

日本でのバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci: VRE) の感染症届出数は諸外国に比較し少ないが、2020年には135例の届出があり増加傾向にある¹⁾。当院では2018~2019年にかけて *vanA* 遺伝子を保有した *Enterococcus faecium* によるアウトブレイクを経験した。その間の新規陽性患者数は120人を超え、スクリーニング検査件数は24,000件を超えた。今回、アウトブレイク発生時に当院が実施したスクリーニング検査法について紹介する。

Enterococcus 属は腸管内常在菌であり、便から検出されても通常は常在細菌叢の一部として薬剤感受性検査まで進むことはないが、アウトブレイク発生時にはそれが求められる。検体として提出される便にはVRE以外の *Enterococcus* 属が混在しているため、VREを確実に検出するには、培地中にバンコマイシン (VCM) が添加された選択培地への検体塗抹が欠かせない。スクリーニング検査で重要な要素は、①高感度、②簡便、③安価、④迅速性である。そこでまず検出感度を高めるために brain heart infusion (BHI) プロセスに抗菌薬を添加した検体前処理液を作製した。添加した抗菌薬はアズトレオナムとポリミキシンBで、濃度はそれぞれ20 μ g/mLになるよう調整した。調整後の前処理液は滅菌スピッツに2 mL分注し、2週間以内に使い切るようにした。保菌検査に用いる検体は便、またはシードスワブ (栄研) に採取した直腸ぬぐい液とした。

検査法

1. 抗菌薬添加前処理液にシードスワブを入れボルテックス後、35 $^{\circ}$ C、30分間孵卵器で反応させ、検体処理液とする。

2. VRE選択培地 (日本BD) を4分画し、そのうちの1分画に検体処理液を5 μ L定量白金耳で塗抹。35 $^{\circ}$ Cで48時間好気培養、さらに室温で48時間培養 (次ページ図1)。

3. コロニー観察は24時間ごとに行い、疑わしい菌の発育が認められた時点でグラム染色を行う。そこで楕円形で短めのレンサ球菌であることが確認できたらVRE疑いとして血液寒天培地で純培養。その際塗抹面にVCMディスクを置き35 $^{\circ}$ C、5%CO₂で6時間以上培養し阻止円形成の有無を観察。

4. 阻止円の形成が認められなければVREとして検査を進める。菌液をマックファーランド (McF) 0.5に調整し同定・感受性検査、およびEtest (バイオメリュー) によるVCM最小発育阻止濃度 (MIC値) を求める。*vanA* 遺伝子を保有している場合それぞれのMIC値は、VCMが64 μ g/mL以上、テイコプラニン

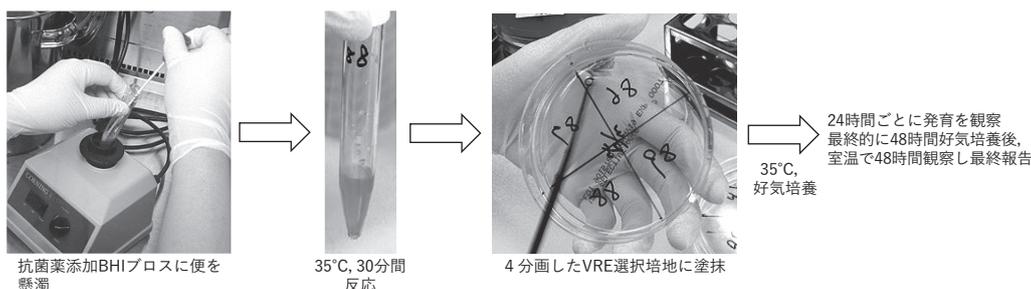


図1. 検体処理 (1日目～)

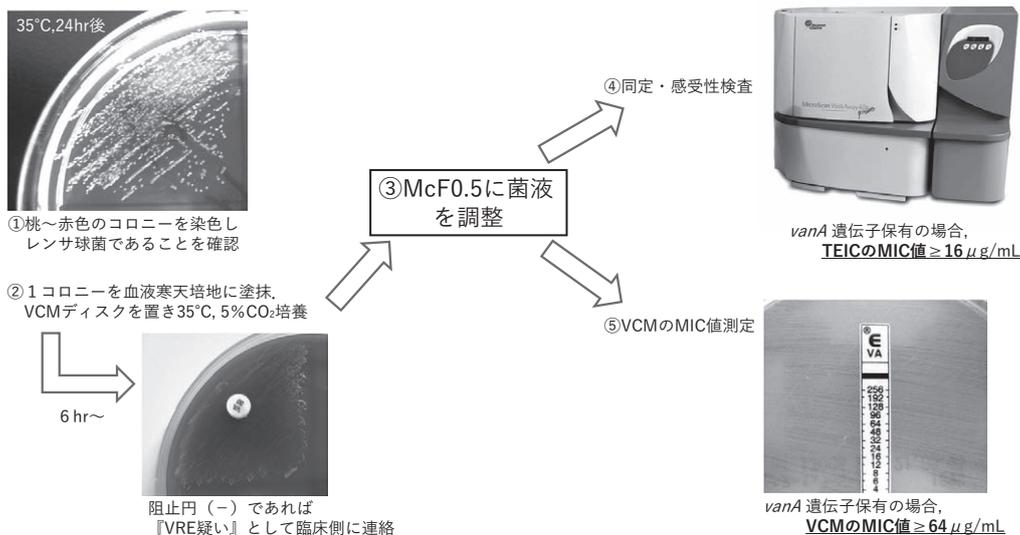


図2. 同定・感受性検査 (2日目～)

(TEIC) は16 µg/mL以上を示す (図2)。なお当院で採用している感受性パネルでは、VCMのMIC値は32 µg/mLまでしか測定できない。そのためVCMに関してはEtestで測定している。

当院が抗菌薬添加BHIを用いている理由は、前処理の段階でグラム陰性菌 (GNR) を殺菌し、VRE以外の菌が選択培地に発育してくることを徹底的に阻止するためである。VRE選択培地に限らず、多くの選択培地には目的としない菌が発育してくることが多々ある。今回添加した抗菌薬は市販されているVRE選択培地に添加されているものと同じ抗菌薬であるが、BHIプロス内で30分間検体と反応させることで、ほぼ確実にGNRの発育を阻止できる。また発育してきた菌の純培養作業も容易である。当時608床だった当院で、1日当たりVREスクリーニング検査だけで病床数とほぼ同じ数の検体を処理するには、簡便かつ確実に検出できるこの方法は大いに役立った。VREの初検出から10件程度の菌株はパルスフィールドゲル電気泳動法で菌の相同性を検証したが、それ以降の検出菌についてはVCMとTEICのMIC値でvanA遺伝子保有を推定し、併せて菌株の保存のみを行った。

VREが入院中の患者から検出された場合、すでに院内感染が広がっている可能性が高い²⁾。可能であれば全入院患者または疫学的関連のある病棟に入院中の

患者すべてをスクリーニング対象とすることが望ましい²⁾。しかし現実的にわずか1件VREが検出されただけで、ここまで広くスクリーニングをかけることに対して臨床現場および経営部門から理解を得ることは難しい。また地域でVREが蔓延している場合、入院時に行った保菌検査の結果が出るまで全員をVRE保菌者とみなし、嚴重な感染対策をとる必要が出てくる。このような新規入院患者の個室隔離またはコホート隔離はベッドコントロールを困難にし、最終的には地域への良質な医療の提供をも困難にしてしまう。しかし、院外からのVREを院内に入れることを確実に防ぐためには、陰性確認は、慎重に行うべきと考える。

前述した方法ではVRE陽性の場合、最短で検体処理の翌日にはVCMディスクでの阻止円形成の有無が確認でき、迅速な報告ができる。一方、VRE陰性の最終報告は検体処理から4日後と遅くなる。VREを含め、多くの抗菌薬への耐性を獲得している多剤耐性菌の増殖速度は、そうでない菌と比較し遅い³⁾ことが知られている。実際我々は検体処理後3日目にしてVREが発育してきた症例を経験している。

また、同日に行う入院患者一斉スクリーニング検査のメリットは、病棟を移動する患者を逃すことなく把握できる点である。特に手術や検査のため病棟を移動する患者の多い急性期病院においては、病棟単位でス

クリーニング検査を行っているという陽性者が検査対象からられる可能性がある。そのため、いったん患者の動きを止めて行う同日入院患者一斉スクリーニング検査は隔離予防策を確実に、かつ早期に発見できるため、非常に有用である。

最後に、VREアウトブレイク中の同日入院患者一斉スクリーニング検査は月1回程度の間隔で実施し、ベンチマーク評価を継続していくことが望ましいと考える。検査間隔が長いと院内感染を見逃す可能性があることは言うまでもないが、逆に短すぎるとコストと手間がかかり、医療従事者の疲弊につながるためである。この定期的な同日入院患者一斉スクリーニング検査は各病棟の感染対策評価にもつながり、実際当院では最初のVRE検出から10カ月後には新規院内発生者を0人にすることができた。

参考文献

- 1) IASR 42: 100-101, 2021
- 2) 鈴木里和ら, バンコマイシン耐性腸球菌我が国における院内感染対策事例と対策 (青森県VRE対策会議資料)
- 3) 石井良和, 環境感染誌 34: 282-286, 2019
八戸市立市民病院
臨床検査科 堀内弘子

<特集関連情報>

がんセンターにおけるバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)アウトブレイク事例

はじめに

2021年に1例の患者の血液培養からバンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci: VRE)を検出した。2020年以降、国内でのVRE届出患者数は増加¹⁾しており、当院でのVRE検出は初めての経験であった。5例の院内感染を経験し、22日間で終息することができた。その経過と対応について報告する。

アウトブレイクの経過

2021年X日、患者Aの血液培養検査よりバンコマイシン耐性の*Enterococcus faecium* (VRE)を検出した。翌日、患者Aが入院していたa病棟入院患者に

VREスクリーニング検査を実施した。スクリーニング検査中に選択培地でレンサ球菌によるコロニーが検出され、VREである可能性があると判断した2名の患者(患者B, C)(表1および次ページ表2)をそれぞれ個室隔離とし、接触予防策を開始した。両名はX+6日にいずれもVREと確定された。患者Bは患者Aと同室であったが、患者Cは患者A, Bとの接触歴はなく、病棟全体へ伝播している可能性が高いと判断し、X+6日にa病棟を閉鎖した。患者Aと同室、かつ入院を継続していた患者2名(患者Eを含む)を個室隔離とし、接触予防策を開始した。

患者A, Bは内視鏡室を使用しており、「患者A, Bに対する内視鏡検査実施後、同検査室を使用した患者かつ現在入院中の患者」や「患者Aの入院期間にa病棟に入院し、現在は他の病棟に入院中の患者」を確認したところ、患者Aと同室であった患者Dがb病棟へ再入院していた。スクリーニング検査を実施したところ、患者DからVREが検出された。このためa病棟以外での拡大を防止する目的で、患者Dはb病棟からa病棟に移動した。この時点でb病棟もスクリーニング検査を実施し、すべて陰性を確認した。

2回目のスクリーニング検査で患者Aと同室ですでに個室隔離していた患者EからもVREを検出した。患者Eは初回のVREスクリーニング検査は陰性であった。また初回スクリーニング検査から病棟閉鎖までにa病棟に入院した患者FからもVREを検出した。

van 遺伝子の検出およびパルスフィールドゲル電気泳動法による解析

検出された6検体は、柏市保健所を介して千葉県衛生研究所にてvan遺伝子検査ならびにパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)によるVRE菌株解析が行われた。すべての患者の検体からvanA遺伝子を検出した。PFGEでは患者A-Eの5名は90%以上の相同性があり同一菌株由来であることが示唆されたが、患者Fとの相同性は60%以下であった。

実施した対策

VRE陽性者の同室患者と培養でVREが疑われた患者(選択培地でレンサ球菌によるコロニーを検出した患者)は、直ちに個室隔離と接触予防策を行った。スクリーニング検査は計210名に実施した。またスク

表1. 症例一覧

患者	VRE検出日	性別	入院病名	VRE保持者との同室歴	内視鏡室の使用と検査日	抗菌薬使用状況*	共用トイレ使用有無	a病棟入院期間		
								A号室	B号室	C号室
患者A	X	男	膵尾部がん 胆管炎	+	+ X-9,-5	+	+	X-10~X-6	X-4~X	
患者B	X+6	男	前立腺がん 手術目的	+	+ X+4	-	+		X-6~X	X~X+4
患者C	X+6	男	肝細胞がん 間質性肺炎	-	-	+	+			
患者D	X+8	男	胆管がん ERBD目的	+	+ X-13,+1	+	+	X-14~X-7		
患者E	X+13	男	胆のうがん 転移性脳腫瘍	+	-	+	-		X-10~X+13	
患者F	X+15	男	胆管がん 胆管炎	+	+ X+5,12	+	+			X+4~X+14

* 抗菌薬使用状況は、VRE検出前6カ月とした
ERBD: endoscopic retrograde biliary drainage (内視鏡的胆管ドレナージ)

表2. アウトブレイク経過

時間経過	対 策
X-5 日	患者Aの血液培養採取
X 日	患者Aの血液培養からVRE検出報告
X+1 日	a病棟入院患者スクリーニング実施
X+4 日	患者B,Cの隔離と接触予防策開始
X+6 日	患者B,CからVRE検出報告 a病棟閉鎖
X+8 日	患者DからVRE検出報告 b病棟入院患者スクリーニング実施
X+11 日	共用トイレの使用は使用前後で消毒 a病棟スクリーニング2回目
X+13 日	患者EからVRE検出報告 b病棟スクリーニング結果陰性→通常運用
X+15 日	患者FからVRE検出報告
X+18 日	a病棟スクリーニング3回目
X+22 日	a病棟閉鎖解除

リーニング検査結果確定前であっても、疑わしいと判断した症例は積極的に個室隔離と接触予防策を行った。環境培養検査は、高頻度接触面や共有トイレを中心に合計71カ所実施し、すべて陰性であった。

陽性者の保菌状況から共用トイレが感染源の1つである可能性があったため、共用トイレの感染対策を強化した。すべての患者に共用トイレ使用時は、患者自身で使用前後に接触面の消毒をすることを指導し、外来を含めた院内のトイレにポスターを掲示した。2例目(患者B, C)発生時点でa病棟, b病棟(患者D)発生時点でb病棟の共用トイレにUV-C紫外線照射を行った。さらに、スクリーニング中の患者と陰性判明患者がトイレを共用しないように、リスクに応じてトイレを選別した。

その他、全職員へ手指衛生や標準予防策の励行を周知し、環境整備はアルコール含浸クロスを用いて病室やナースステーション、患者共用部分を2回/日実施した。清掃に使用する物品や清掃カートは、a病棟内専用として、他の病棟と共有しないこととした。

考 察

患者A, B, D, Eは同室であり、患者CはVRE検出者との同室歴はなかった。このことから、不十分な手指衛生や共用トイレを介して伝播した可能性があると考えられた。患者Fは1例目のVREが判明後、病棟閉鎖前に入院となり、その後伝播が判明している。感染対策強化中にもかかわらず対策が不十分であり伝播した可能性があったが、検出されたVREの相同性はPFGEでは示されなかった。

VREが病棟内で伝播し、新規入院を停止した期間は17日であった。今回のアウトブレイク事例の対応から、1例目の検出時点ですでに病棟内に伝播している可能性があり、速やかに全患者へのVREスクリーニング検査を実施すること、また検査結果判明前から疑わしい事例は個室隔離や接触予防策を早めに実施する

こと、共用トイレへの感染対策を強化したこと、で短期間に終息できた可能性があった。

本事例に関しご協力いただきました千葉県衛生研究所細菌研究室 主任上席研究員・菊池 俊先生, 研究員・安藤直史先生, 技師・岸澤 充先生, 柏市保健所の皆様に深く感謝いたします。

参考文献

1) IASR 42: 100-101, 2021

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
橋本麻子 冲中敬二 小田部達彦 佐藤 剛
久野真理 齊藤 聡 平松玉江 小西 大

<特集関連情報>

バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の臨床・治療について

臨床像

入院中の患者は院内の環境、もしくは、医療従事者・デバイスなどを介してバンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci: VRE)を獲得したのち消化管内に保菌することが多く、その一部が発症する。VREの感染・保菌のリスク因子としては、抗菌薬曝露歴(特に第3世代セファロスポリンやバンコマイシン)、在院日数、重症度、侵襲的デバイス、ICU入室、長期介護施設入所、VREの保菌患者もしくは汚染された環境への曝露、などが知られている^{1,2)}。VREが医療施設関連尿路感染症(特にカテーテル関連、ならびにカテーテル未使用例も含む)の重要な起炎菌であり、また、血管内カテーテル関連血流感染症、感染性心内膜炎、腹腔内感染症、皮膚軟部組織感染症、骨髄炎、髄膜炎、手術部位感染症などの原因ともなる^{1,3)}。メタアナリシスによると、VRE菌血症の致命率のオッズ比はバンコマイシン感性腸球菌に比べ、1.8倍であった⁴⁾。

海外で医療曝露歴のある患者の入院に当たっては、VREの検出例も散見されることから、保菌の有無の確認が終わるまでは、あらかじめ個室隔離・接触感染対策を行う⁵⁾。

治 療

保菌例は原則として治療の対象とならず、感染症の発症例を治療対象とする。①感染巣の特定、②主要な抗菌薬への感受性ならびにアレルギー歴の確認、が重要である。

①に関して、感染性心内膜炎や髄膜炎の場合、抗菌薬併用療法も含めた慎重な対応が必要になり、感染症専門医への相談を推奨する。膿瘍を伴う感染症やカテーテル関連血流感染症など、外科的ドレナージやデバイスの除去を行わないと、抗菌薬のみでの治癒は困難な感染症もある。アンピシリン感性VREの治療において、アンピシリンは重要である。ペニシリンアレ

表. VRE血流感染症の単剤治療の例(感染性心内膜炎を除く)^{a)}

感受性のパターン	例	薬剤と正常腎機能の場合の用法用量(例)
1. アンピシリン感性	<i>E. faecalis</i> , VanC型 <i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i>	アンピシリン静注 2g 4時間～6時間おき
2. アンピシリン耐性かつ テイコプラニン感性	VanB型 <i>E. faecium</i>	テイコプラニン静注 体重ごとの用量設定かつローディング投 与要。TDM(薬物動態モニタリング)に より目標トラフ値:(15-30 μg/mL:重症 度による)に調整
3. アンピシリン耐性かつ テイコプラニン耐性	VanA型 <i>E. faecium</i>	ダプトマイシン静注 ^{b)} 8-10mg/kg 24時間おき (用量に関しては本文参照)
		リネゾリド静注 ^{c)} (ダプトマイシンの代替薬) 600mg 12時間おき

a) Murray BE, Treatment of enterococcal infections, UpToDate, 最終アクセス日: 2021年7月2日
 b) 筋毒性が認められることがあるので、CK値をモニターする。好酸球性肺臓炎を生じることがある
 c) 血球減少、神経障害、乳酸アシドーシスなどを生じることがある

ルギー歴を自己申告した患者のうち、実際にペニシリンが使用できない患者は少ないとされており⁶⁾、感染症専門医や薬剤師による評価も行う。

感染性心内膜炎を除くVRE血流感染症への単剤治療例を表にまとめた。*Enterococcus faecalis*やVanC型VREはアンピシリン感性のことが多い^{1,3)}。また、VanB, VanC型VREでは通常テイコプラニン感性である¹⁾。これら以外のVREの治療では、ダプトマイシンやリネゾリドが抗菌薬治療の軸となる^{1,3)}。

ダプトマイシンはVRE感染症に対して添付文書上の適応はないが、殺菌的に働き、各種ガイドライン等で推奨され治療に用いられている^{3,7)}。耐性誘導の懸念があるため、特に感染性心内膜炎に対しては高用量(8-10mg/kg)での使用を勧める専門家がいるものの^{1,3,7)}、添付文書上の推奨からはずれる。VRE菌血症に対し、高用量(10mg/kg以上⁸⁾や9mg/kg以上⁹⁾をそれよりも低用量と比較し、致命率の低下を示した観察研究もある。実臨床でのデータは少ないが、ダプトマイシンをβ-ラクタム薬(アンピシリンなど)やアミノグリコシド、チゲサイクリンなど他剤と併用することでVREに対する抗菌活性が増強するといわれている¹⁰⁾。特にダプトマイシンの最小発育阻止濃度(MIC)が3-4 μg/mLに上昇している場合、単剤でVRE菌血症治療を行うと、MICが低い群と比べて微生物学的治療失敗が多いとの報告があり^{3,11)}、特に感染性心内膜炎などではアンピシリンなど他剤との併用が勧められる。

リネゾリドは添付文書上、*E. faecium*感染症に適応があるが、静菌的な活性、重篤な副作用、耐性誘導の観点から第一選択になり難い。VRE菌血症の後ろ向きコホート研究では、リネゾリド投与群がダプトマイ

シン投与群に比べて有意に治療失敗が多く、30日死亡率も高かった^{12,13)}。菌血症や感染性心内膜炎に対しては、他剤が薬剤耐性や毒性、同薬による治療失敗などで使用できない場合のみ使用を検討する。

参考文献

- 1) Cetinkaya Y, *et al.*, Clin Microbiol Rev 13: 686-707, 2000
- 2) Mayers DL, Antimicrobial Drug Resistance 2nd ed
- 3) Bennett JE, Principles and Practice of Infectious Diseases 9th ed
- 4) Prematunge C, *et al.*, Infect Control Hosp Epidemiol 37: 26-35, 2016
- 5) 国立国際医療研究センター 国際感染症センター <https://dcc.ncgm.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf> (アクセス日2021年6月29日)
- 6) Wurpts G, *et al.*, Allergol Select 4: 11-43, 2020
- 7) Baddour LM, *et al.*, Circulation 132: 1435-1486, 2015
- 8) Nicholas S, *et al.*, Clin Infect Dis 64: 605-613, 2017
- 9) Chuang Y, *et al.*, Clin Infect Dis 64: 1026-1034, 2017
- 10) Yim J, *et al.*, Pharmacotherapy 37: 579-592, 2017
- 11) Bhavarth S, *et al.*, Clin Infect Dis 62: 1514-1520, 2016
- 12) Nicholas S, *et al.*, Clin Infect Dis 61: 871-878, 2015
- 13) Nicholas S, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 61 (5): e02216-16, 2017

国立国際医療研究センター
 国際感染症センター総合感染症科
 宮里悠佑 早川佳代子

<特集関連情報>

海外におけるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の分離状況と新たな流行株の出現

バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci: VRE) は、1990年代に米国の医療環境における分離が急増したことで院内感染対策を要する薬剤耐性菌として重要視されるようになった¹⁾。米国は現在においても世界で最もVREが蔓延した国の1つであり、中心静脈カテーテル感染から分離された *Enterococcus faecium* の約80%がバンコマイシン耐性であったとの報告もある²⁾。

2000年以前は高度医療の普及した米国・欧州からの報告が多かったVREであるが、現在までに世界中のほぼすべての地域に広まっている。この世界的なVREの広まりに関連しているとされているのが、*E. faecium* clonal complex (CC) 17と呼ばれる系統株である³⁾。*E. faecium* CC17は、multilocus sequence typing (MLST) によって分類された *E. faecium* の各 sequence type (ST) の相関を、eBurstのアルゴリズムにより描画した際、ST17の近縁に位置するSTの一群を示す。このCC17は、アンピシリン耐性やフルオロキノロン耐性を併せ持ち、多剤耐性といった病院環境に適応進化した系統株であり、さらにバンコマイシン耐性遺伝子を獲得したことでVREの世界流行株となっていったと推察されている⁴⁾。その後、CC17は単一の祖先から派生してきたわけではなく、組み換えなどにより病院環境での生存に有利となる因子を蓄積した複数の系統から成ることも明らかとなった⁵⁾。

2016年にオーストラリアより、MLSTに用いる遺伝子の1つである *pstS* が欠損したバンコマイシン耐性 *E. faecium* が新たな流行株として報告された⁶⁾。なお、オーストラリアの *E. faecium* のバンコマイシン耐性率は、2000年代までは10%未満であったが、2010年代以降は30%へと急増していた⁷⁾。さらに、従来はVanB型の *E. faecium* が主流であったが、2012年ごろよりVanA型の *E. faecium* が医療圏を越えて持続的に拡散し、その多くが *pstS* 欠損株であることも報告された⁸⁾。この *pstS* 欠損株はその後、*pstS* を0と記載することでST1421と分類され、現在までに複数の *pstS* 欠損 *E. faecium* のSTが登録されている (表)。

欧州からもこの新たな流行株である *pstS* 欠損 *E. faecium* は報告されており、特にデンマークでは、2018年以降、国内の主要なST型がそれまでのST203からST1421に切り替わっている^{9,10)}。欧州全体の人口調整平均での *E. faecium* のバンコマイシン耐性率は、2014年まで10%以下であったが、2015年以降増加傾向が続き、2019年には18.3%に達した。*pstS* 欠損 *E. faecium* の出現が欧州におけるVREの増加にどの程度寄与しているかは不明であるが、欧州の薬剤耐性サーベイランス年報には監視の強化や分離株の解析、疫学やリスク因子の解明といった対応が急務である旨が記載されている¹¹⁾。

カナダでもVRE血流感染症が2015年以降増加し続けており、病原性および病院環境への適応が強化された新たなクローンである *pstS* 欠損 *E. faecium* ST1478の出現と急増がその要因の1つであると指摘されている¹²⁾。

表. *pstS*欠損 *Enterococcus faecium* のST型および分離国

ST	<i>atpA</i>	<i>ddl</i>	<i>gdh</i>	<i>purK</i>	<i>gyd</i>	<i>pstS</i>	<i>adk</i>	分離国 ^{10, 14, 15)}
1421	1	1	1	1	1	0	1	オーストラリア シンガポール、デンマーク、韓国
1422	1	1	1	1	12	0	1	オーストラリア
1423	4	1	1	1	1	0	1	オーストラリア
1424	9	1	1	1	12	0	1	オーストラリア、韓国 英国(スコットランド)
1425	4	1	1	1	12	0	1	オーストラリア
1477	7	2	1	1	1	0	1	英国
1478	9	1	1	1	1	0	1	英国、カナダ
1489	15	1	1	1	1	0	1	韓国
1494	15	1	1	1	12	0	1	韓国
1633	1	111	1	1	1	0	1	オーストラリア
1824	9	63	1	1	1	0	1	カナダ
1902	3	1	1	1	1	0	1	デンマーク
1904	1	62	1	1	1	0	1	デンマーク
1953	5	13	18	17	8	0	6	オーストラリア
1965	9	127	1	1	12	0	1	オーストラリア
2039	20	124	1	3	1	0	1	ノルウェー

アジア地域は世界的にみるとVRE分離率の低い地域であるが、韓国は例外的にVREの分離率が高く、*E. faecium*のバンコマイシン耐性率は34.0%と報告されている¹³⁾。韓国においても2006～2007年に分離されたバンコマイシン耐性*E. faecium*の約10%、および、2014～2015年に分離された300株中46株(15%)が、*pstS*欠損*E. faecium*であり、10年以上前からこの系統の株が広がり続けていたことが推測される¹⁴⁾。

このように2010年代後半以降、海外の複数の地域においてVREの分離率の増加が報じられており、その背景に新たな流行株として*pstS*欠損*E. faecium*の出現が示唆されている。*E. faecium*に限らず、多くの細菌は生存に有利となるよう適応進化し続けている。VREにおいても、過去の疫学にとらわれることなく動向を注視し、現在の感染のリスク因子・分子疫学解析を行い、それらに基づく対策の実施が必要と思われる。

参考文献

- 1) CDC, Morb Mortal Wkly Rep 42: 597-599, 1993
- 2) Weiner LM, *et al.*, Infect Control Hosp Epidemiol 37 (11): 1288-1301, 2016
- 3) Leavis, HL, *et al.*, Curr Opin Microbiol 9: 454-460, 2006
- 4) Cattoir V, *et al.*, J Antimicrob Chemother 68 (4): 731-742, 2013
- 5) Willems RJ, *et al.*, mBio 3 (4): e00151-12, 2013
- 6) Carter GP, *et al.*, J Antimicrob Chemother 71 (12): 3367-3371, 2016
- 7) Coombs GW, *et al.*, Communicable diseases intelligence quarterly report 37 (3): E199-209, 2013
- 8) van Hal SJ, *et al.*, J Antimicrob Chemother 73 (6): 1487-1491, 2018
- 9) Hammerum AM, *et al.*, Euro surveillance 24 (34), 2019
- 10) Lemonidis K, *et al.*, PLOS ONE 14 (6): e0218185, 2019
- 11) SURVEILLANCE REPORT, Antimicrobial resistance in the EU/EEA 2019
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>
- 12) McCracken M, *et al.*, Emerging Infectious Diseases 26 (9): 2247-2250, 2020
- 13) Liu C, *et al.*, J Infect Chemother 25 (11): 845-59, 2019
- 14) Kim HM, *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 39 (7): 1349-1356, 2020
- 15) PubMLST, *Enterococcus faecium*, <https://pubmlst.org/organisms/enterococcus-faecium>

国立感染症研究所
薬剤耐性研究センター 鈴木里和

<特集関連情報>

バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の家畜環境中での増加と輸入食肉を介したヒトへの伝播

バンコマイシンを含むグリコペプチド系抗菌薬の使用量の増加はバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci: VRE) を増加させることが明確に示されている。VREのヒトからの分離報告は1988年にヨーロッパで、続いて1989年に米国で報告された。それ以降、米国では急速にVREが医療機関に広がったとされている。米国において医療環境でVREが広がった原因は、医療環境におけるバンコマイシン使用量の増加によるとされている。米国では1988年にバンコマイシンの後発品の発売が許可され、米国内のバンコマイシン年間使用量(1987年以前は先発品の約4,000-5,000kg)が1988年以後急激に増加し、1997年には約12,000-13,000kgとなった。これに伴い米国の医療機関では1997年以降VREの高い分離率が続いている。

一方、ヨーロッパでは当初、VREが米国ほどには医療環境に広がっていなかった。これは、ヨーロッパにおいてはバンコマイシンの医療環境における使用量が米国のように多くはなく、医療環境ではVREが選択的に増加していなかったことが考えられる。しかし、バンコマイシンと同じグリコペプチド系抗菌薬である動物用アボパルシンが家畜、主に鶏の成長促進を目的に飼料添加物として過去に用いられていた。特にヨーロッパとアジアの一部の国においてはアボパルシンが長期間用いられたために、鶏を含む家畜の腸管内のVREを選択的に増やし、それが人間の環境に入ってきたとされている。家畜環境中でのVREの増加とヒトへの伝播が問題となり、多くの国々では2000年頃までにアボパルシンの使用が禁止された。

我々はこれまで、食品由来耐性菌の調査研究として国内産および国外産(輸入)食肉からのVREの分離検出と解析を継続的に行ってきた。日本ではアボパルシンは過去に約7年間用いられたが、国内の養鶏環境においてはアボパルシンの明らかな影響、すなわちVREの選択的増加は認められていない。しかし、過去にアボパルシンが家畜(鶏や豚)に投与されていた国々からの輸入食肉(畜産物)を介したVREのヒト環境中への伝播と拡散が示されている¹⁾。以前にはタイ、中国、フランス、デンマーク、ドイツ、ブラジルからの輸入食肉からVanA型VREが多く検出されていた^{2,3)}。そしてタイの環境やタイ産鶏肉から分離される特異的な変異をもつVanA型VREが、国内の臨床由来VanA型VREの一部にも認められたことから、輸入鶏肉などの畜産物を介した海外の家畜環境由来VREの日本への伝播とヒト環境中への拡散が示唆された^{2,4)}。また台湾では家畜環境とヒト臨床環境に

VREが蔓延しており、同一のVREが家畜とヒトから分離されている(未発表データ)。さらに家畜由来株とヒト臨床分離株において同一の多剤耐性(バンコマイシン耐性を含む)高頻度伝達性プラスミドが広く存在し、これが台湾国内のVREの拡散と増加に寄与していることが明らかになっている。これらの伝達性プラスミド上には家畜に多く用いられているバシトラシンやエリスロマイシンに対する耐性遺伝子も同時に存在していたことから、家畜環境中で出現したVREや多剤耐性プラスミドがヒト環境中へと伝播し、台湾全土に拡散したことが示唆された。また韓国内の家畜由来VRE株とヒト臨床由来VRE株に同一のバンコマイシン耐性多剤耐性高頻度伝達性プラスミドが存在したことから、韓国においても腸球菌プラスミドによってバンコマイシン耐性遺伝子が家畜環境とヒト環境間を伝播したことが示された⁵⁾。

世界的にアポパルシンの使用が禁止された2000年以降は、次第に輸入食肉からのVREの検出頻度は減少してきており、現在では高度耐性型VREの分離は比較的稀となっている。一方で、近年VanN型VRE(*E. faecium*)株が国内産鶏肉から継続的に分離されている⁶⁾。VanN型VREはフランスの入院患者の血液と便から初めて分離された新規のVRE(MIC値16mg/L)である。国内産鶏肉由来VanN型VRE株の分子疫学解析から同一起源株による国内養鶏環境における伝播と拡散が示唆されており、また海外(ヨーロッパ)から輸入される養鶏用雛鶏との関連性も推測されている(未発表データ)。今後、VanN型VREが国内産鶏肉を介してヒトに伝播、拡散し、ヒト感染症起因菌となる可能性も考えられる。

参考文献

- 1) Ike Y, *et al.*, Lancet 353: 1854, 1999
- 2) Ozawa Y, *et al.*, Appl Environ Microbiol 68: 6457-6461, 2002
- 3) Tanimoto K, *et al.*, Lett Appl Microbiol 41: 157-162, 2005
- 4) Hashimoto Y, *et al.*, FEMS Microbiol Lett 185: 247-254, 2000
- 5) Lim SK, *et al.*, Appl Environ Microbiol 72: 6544-6553, 2006
- 6) Nomura T, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 56: 6389-6392, 2012

群馬大学大学院医学系研究科
細菌学/薬剤耐性菌実験施設
富田治芳

<速報>

新型コロナワクチン接種後に新型コロナウイルス感染症と診断された症例に関する積極的疫学調査(第一報)

(web版速報掲載日: 2021年7月21日)

国立感染症研究所(感染研)では、感染症法第15条第2項の規定に基づいた積極的疫学調査として、新型コロナワクチン接種後に新型コロナウイルス感染症(COVID-19)と検査診断された症例(ワクチン接種後感染症例)に関する調査を行っている。本調査の目的は、主に1)ワクチン接種後感染の実態把握、2)ワクチンにより選択された(可能性のある)変異株の検出、3)ワクチン接種後感染者間でのクラスターの探知、の3点である。本報告は、この調査の2021年6月30日時点における疫学的・ウイルス学的特徴の暫定的なまとめである。なお、本調査および報告では、ワクチン接種後感染の発生割合やワクチンの有効性については評価していない。

方法

2021年4月1日～6月30日までに(1)医療機関・自治体からワクチン接種後感染として感染研に直接報告があった症例および、(2)新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理システム(HER-SYS)に登録のあった、ワクチンの2回目接種日を0日として最初に検査陽性検体が採取された日まで14日以上経過していた感染者で、感染研から医療機関・自治体への問い合わせで協力が得られた症例について、患者・疫学情報や検体を収集した。

症例情報については本調査独自の症例報告書様式を作成し収集した。感染研に送付された気道検体は、N2領域のPCR再検での陽性例について、N501Y^{*}、E484K[†]、L452R[‡]変異を検出するPCRスクリーニング(変異検出PCR)およびウイルス分離試験を実施し、検体中のウイルスN2領域のPCRの結果、ウイルスRNA量が十分量あると判断された検体については、ウイルスゲノム解析を実施した。なお、一般に、部分的に免疫が付与されると考えられるワクチン1回目接種後14日～2回目接種後13日までと、免疫の付与が完了したと考えられる2回目接種後14日以降について分けて解析した。ただし、現状では、これら2群の比較は、これらの集団の違い(医療従事者および高齢者の割合、接種時期、感染時期等)から、比較して解釈すべきではない。

結果

27都道府県から130例(うち2回目接種後14日以降67例)が報告され、その基本特性を次ページ表1に示した。年齢中央値(範囲)は44.5(20-98)歳、男性37例(28.5%)、女性93例(71.5%)であった。免疫不全のある者〔(狭義の)免疫不全の診断を受けた者〕はいなかったが、ステロイド等の免疫抑制剤の使用歴は3例〔2.4%(データ欠損7例除く)〕で認めた。武田/

表1. 新型コロナワクチン接種後感染者の基本特性 (n=130)

	全体 (n=130)	1回目接種14日後～ 2回目接種13日後まで (n=63)	2回目接種14日後以降 (n=67)
年 齢 n(%)			
20代	37 (28.5)	16 (25.4)	21 (31.3)
30代	16 (12.3)	4 (6.3)	12 (17.9)
40代	27 (20.8)	7 (11.1)	20 (29.9)
50代	14 (10.8)	8 (12.7)	6 (9.0)
60代	11 (8.5)	6 (9.5)	5 (7.5)
70代	11 (8.5)	9 (14.3)	2 (3.0)
80代以上	14 (10.8)	13 (20.6)	1 (1.5)
性 別 n(%)			
男性	37 (28.5)	19 (30.2)	18 (26.9)
女性	93 (71.5)	44 (69.8)	49 (73.1)
職 種 n(%)			
医療従事者	106 (81.5)	42 (66.7)	64 (95.5)
その他	24 (18.5)	21 (33.3)	3 (4.5)
免疫不全* (データ欠損7例) n(%)			
あり	0 (0)	0 (0)	0 (0)
なし	123 (100.0)	58 (100.0)	65 (100.0)
免疫抑制剤の使用 (データ欠損7例) n(%)			
あり	3 (2.4)	0 (0)	3 (4.5)
なし	120 (97.6)	57 (100.0)	63 (95.5)
ワクチン (データ欠損6例) n(%)			
ファイザー	121 (97.6)	58 (96.7)	63 (98.4)
モデルナ	2 (1.6)	2 (3.3)	0 (0.0)
アストラゼネカ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)
接種から初回陽性検体採取までの日数 中央値 (最小値-最大値の範囲)			
1回目接種～検体採取 (日)	38.5 (14-108)	21 (14-64)	59 (35-108)
2回目接種～検体採取 (日)	23 (0-84)	4 (0-13)	37 (14-84)
接触歴 (データ欠損8例) n(%)			
あり	92 (75.4)	42 (73.7)	50 (76.9)
なし	30 (24.6)	15 (26.3)	15 (23.1)

注釈：症例報告書をもとに作成している

*免疫不全は、「(狭義の)免疫不全の診断を受けた者」とした。例えば、原発性免疫不全症、後天性免疫不全症候群などがあてはまる

モデルナ社製ワクチンの製造販売承認は5月21日であり、ファイザー社製の2月14日より遅かったこともあり、接種していたワクチンは、121例 [97.6% (データ欠損6例除く)] がファイザー社製であった。症例報告書提出時点での重症度は、65例 (50%) が無症状、60例 (46.2%) が軽症、5例 (3.8%) が中等症であった。重症例はいなかった。

6月30日現在、気道検体については101例 (うち2回目接種後14日以降50例) 収集され、N2領域のPCR再検で68例が陽性となり、Ct値の中央値 (範囲) は29.4 (15.9-38.4) であった。ウイルス分離可能であったのは、分離を試行した58例中16例であった (次ページ表2)。変異検出PCRは68例で実施し、ウイルスゲノム解析が完了したのは39例であった。B.1.1.7系統 (アルファ株) 30例, R.1系統4例, B.1.617.2系統

(デルタ株) 4例, P.1系統 (ガンマ株) 1例を認めた。また、各系統特異的なスパイクタンパクの変異を除いては、免疫を逃避する可能性のある、スパイクタンパクへの新規の変異は認めなかった。

考 察

本報告では、国内におけるワクチン接種後感染の積極的疫学調査の第1報として、疫学的特徴、感染したウイルスの変異検出PCRおよびウイルスゲノム解析結果を示した。本調査ではワクチンによる重症化抑制効果は評価できないが、現時点で報告のあった症例の大多数が優先接種対象である医療従事者であり、若年層が多く、無症状でも検査対象となる機会が比較的多いことなどもあり、多くが軽症および無症状であった。男女比は、内閣官房HPに公開されているワクチン接種記録システムの集計値において、4月12日～4月

表2. 新型コロナワクチン接種後感染者の気道検体からのウイルス分離・変異株スクリーニングPCR・ウイルスゲノム解析

	全体	1回目接種14日後～ 2回目接種13日後まで	2回目接種14日後以降
ウイルス分離 (58例の解析)			
分離可能	16	11	5
分離不可	36	21	15
判定不能	6	2	4
変異検出PCR (N501Y) (68例の解析)			
N501	16	9	7
501Y	46	25	21
判定不能	6	4	2
変異検出PCR (E484K) (68例の解析)			
E484	56	30	26
484K	7	5	2
判定不能	5	3	2
変異検出PCR (L452R) (68例の解析)			
L452	52	29	23
452R	10	5	5
判定不能	6	4	2
ウイルスゲノム解析 (39例の解析)			
B.1.1.7系統 (アルファ株)	30	18	12
B.1.351系統 (ベータ株)	0	0	0
P.1系統 (ガンマ株)	1	1	0
B.1.617.2系統 (デルタ株)	4	2	2
R.1系統 (E484Kを含む)	4	4	0

25日の2週間で(医療従事者が想定される)65歳未満の男女比は1:3程度であり、本報告の男女比と同程度であった。また、免疫不全や免疫抑制剤を使用している者は1割未満であった。

さらに、一部の気道検体中には感染性のあるウイルスが存在していた。また、変異検出PCRおよびウイルスゲノム解析では、ワクチン接種後に感染したウイルスはおおむね感染時に国内や当該地域において流行しているウイルスの系統と一致する結果となった。高齢者における接種も開始されていることから、今後は重症例の知見も収集していくことが重要である。

本調査暫定結果の公衆衛生的意義

中間解析の時点では、疫学的特徴としては医療従事者が大多数であったこと以外は、特殊な疫学的特徴をもつ集団ではないことが示唆された。ワクチン1回目接種後のみならず2回目接種後14日以降においても、一部の症例では感染性のあるウイルスが気道検体中に検出されたことから、二次感染リスクも否定できないことがわかった。また、ワクチン接種後感染者から検出されるウイルスは、ワクチン接種により付与された

免疫を回避できる新規の変異を有するウイルスではなく、同時期に国内各地域で流行しているウイルスであった。これらの結果より、ワクチン接種後であっても、その時点で流行しているウイルスに感染することがあること、および、ワクチン接種後感染例の一部では二次感染しうることが示唆され、ワクチン接種者における感染防止対策の継続は重要と考えられた。

今後は、ワクチン接種後であっても、新型コロナウイルス感染の疑いがある場合(有症状・接触者等)は積極的に検査を実施し、陽性検体の一部については、免疫逃避能を有する新たな変異ウイルスの出現の監視など、病原体解析を継続して実施していく必要がある。

なお、本報告は、海外における臨床試験や複数の観察研究で示されている、日本において承認されている新型コロナワクチンの高い有効性を否定するものではなく、今後ワクチンの効果に関するエビデンスを蓄積することが重要である。

制限

本調査には複数の制限がある。まず、本調査に組み入れられたのは、HER-SYS上のワクチン接種後感染

例で、感染研より問い合わせた症例の一部およびHER-SYSにワクチン接種歴の入力はないが自治体および医療機関から報告のあった症例であり、国内のワクチン接種後感染の一部であり、観察期間は限られている。次に、残余検体や検体中のウイルスRNA量の制限から、変異検出PCRおよびウイルスゲノム解析においてウイルス系統が確定したものは報告例の一部である。ただし、これらの多くはクラスターではなく独立して発生したワクチン接種後感染であった。また、各症例の詳細な感染時期や地域におけるベースラインのウイルス系統の検出状況は本報告では考慮しておらず、ウイルス系統の地域的および時間的なバイアスがありうる。

注意事項：迅速な情報共有を目的とした資料であり、内容や見解は知見の更新によって変わる可能性がある。

注 釈：

*N501Y変異：B.1.1.7系統（アルファ株）・B.1.351系統（ベータ株）・P.1系統（ガンマ株）等で認める

†E484K変異：B.1.351系統（ベータ株）・P.1系統（ガンマ株）・R.1系統等で認める

‡L452R変異：B.1.617.2系統（デルタ株）等で認める

謝辞

本調査にご協力いただいた以下の各自治体および医療機関の皆様にご心より御礼申し上げます：

青森慈恵会病院、安芸福祉保健所、阿蘇温泉病院、池上総合病院、石川県健康福祉部、石川県済生会金沢病院、石川県保健環境センター、石川県立中央病院、イムス札幌消化器中央総合病院、印旛健康福祉センター、上田保健福祉事務所、宇都宮市保健福祉部、江別病院、大分県衛生環境研究センター、大分県厚生連鶴見病院、大分市保健所、大阪医療センター、岡山協立病院、帯広第一病院、帯広保健所、笠井医院、柏市保健所、加賀市医療センター、金沢赤十字病院、北九州市保健福祉局保健環境研究所、北九州市保健所、岐阜赤十字病院、岐阜県保健環境研究所、岐阜市保健所、京都医療センター、京都九条病院、京都市衛生環境研究所、共立習志野台病院、協和会協立病院、熊本市民病院、久留米市保健所、群馬県済生会前橋病院、慶應義塾大学病院、神戸掖済会病院、神戸市立西神戸医療センター、郡山市保健福祉部、国際医療福祉大学病院、小松市民病院、済生会山口総合病院、さいたま市立病院、埼玉西協同病院、さくら病院、佐世保市総合医療センター、札幌市保健所、JCHO金沢病院、渋谷医院、下関市保健所、下関市立市民病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、市立伊丹病院、市立函館保健所、杉並保健所、高崎市保健所、玉島中央病院、千葉県衛生研究所、千葉市環境保健研究所、つくばセントラル病院、土谷総合病院、中北保健所、鶴川サナトリウム病院、東京医科歯科大学医学部附属病院、東京都健康安

全研究センター、斗南病院、長野県環境保全研究所、成田赤十字病院、南海医療センター、南洲整形外科病院、南部徳洲会病院、新潟市保健衛生部、日本医科大学千葉北総病院、函館市衛生試験所、八王子市保健所、兵庫県立健康科学研究所、福岡市民病院、ふじみの救急病院、前橋市保健所、牧田総合病院、水島協同病院、南加賀保健福祉センター、山梨県衛生環境研究所（五十音順）

国立感染症研究所

<国内情報>

同一の調理従事者が勤務した複数の飲食店におけるノロウイルスGⅡ.17 [P17] による食中毒事例

2021年2月、ノロウイルス感染の調理従事者が東京都内にある複数の飲食店に勤務し、各々の店舗で同一のノロウイルス遺伝子型による食中毒事例が発生したので、その概要を報告する。

事例1

2021年2月24日、区内の飲食店Aから「2月22日に2名で利用した客から、2名とも胃腸炎症状を呈している旨の連絡を受けた。」との連絡が管轄区保健所であった。保健所が調査を行ったところ、10グループ22名が2月22日に当該施設を利用した後に体調不良を訴えていた。有症者らは22日19時～25日11時にかけて発症しており、主訴は、発熱、腹痛、嘔吐、下痢等であった。当該施設において、他に感染症を疑う情報はなく、有症者全員に共通する食事は、当該施設で提供された食事のみであった（次ページ表）。

有症者18名と飲食店Aの調理従事者6名の糞便検体および、ふぎとり4検体についてノロウイルス検査を実施した結果、有症者16名と調理従事者1名（調理従事者X）の糞便検体からノロウイルスGⅡが検出された（有症者18名のうち2名については、他県で検査が実施され、いずれからもノロウイルスGⅡが検出された）。

事例2

同年2月24日、市内在住の有症者から、「2月21日に市内の飲食店Bを2名で利用後、2名とも胃腸炎症状を呈し、当該飲食店で購入した握り寿司を喫食した知人も体調を崩している。」との連絡が管轄区保健所であった。保健所が調査をしたところ、2月21日以降に当該飲食店が調理し、提供した食事を喫食した6グループ9名、賄いを喫食した調理従事者およびホール担当者3名の計12名の体調不良者が確認され、21日23時～25日13時にかけて吐き気、嘔吐、下痢等の食中毒症状を呈していた（次ページ表）。また、調理従事者1名（調理従事者X'）が2月20日22時頃に嘔吐の症状を呈していたが、消化不良によるものと認識し、その後症状が軽快したため2月21日は勤務し、マグロの解体等

を行っていたことが判明した。

有症者8名と飲食店Bの調理従事者6名およびホール担当者6名の、糞便検体および有症者1名(糞便検体と重複)の吐物検体についてノロウイルス検査を実施した。その結果、有症者6名と飲食店Bの調理従事者4名(1名は調理従事者X', 2名は有症者に認定)およびホール担当者6名の糞便検体と有症者1名の吐物検体からノロウイルスGIIが検出された。

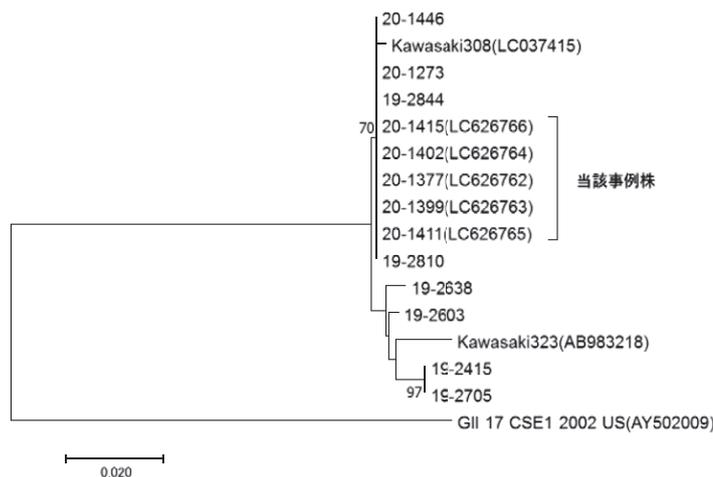
ノロウイルスが検出された飲食店Aの調理従事者Xと飲食店Bの調理従事者X'は同一人物であったことから、当該従事者由来のノロウイルス1検体と飲食店Aの有症者2名および飲食店Bの有症者2名由来のノロウイルス4検体の計5検体について遺伝子型別を実施した。増幅用プライマーにMon431とG2-SKRを使用したPCRダイレクトシーケンシング法¹⁾により得られたノロウイルスの遺伝子配列をNorovirus Genotyping Tool Version 2.0 (<https://www.rivm.nl/mpf/typingtool/norovirus/>)で解析した結果、遺伝子型はGII.17 [P17]に分類され、5検体の塩基配列(527塩基)は100%一致した。また、都内における他の食中毒事例から検出されたGII.17 [P17]と比較したところ、同解析領域で100%一致する事例が複数確認された(図)。このことから、調理従事者Xは何らかの感染経路によって、同時期に市中で流行していたウイルス株に感染したと考えられる。

事例1の飲食店Aおよび事例2の飲食店Bでは、調理従事者の自己申告による健康チェックを実施していたが、飲食店Aにおける点検表に体調不良がある旨の記録はなく、飲食店Bの2月18日~22日までの健康管理票にも体調不良者の記録はなかった。調理従事者Xも調理作業に従事する時点では、すでに回復していたことから体調不良の記録がなされていなかったと考えられるが、症状を呈した1~2日後に2カ所の飲食店に従事し、食中毒発生に繋がった。

大量調理施設衛生管理マニュアル²⁾では、「責任者は、ノロウイルスの無症状病原体保有者であることが判明した調理従事者等を、検便検査においてノロウイルスを保有していないことが確認されるまでの間、食品に直接触れる調理作業を控えさせるなど適切な措置をとることが望ましい」としている。今回の事例は大量調理施設ではないが、胃腸炎症状等の体調不良から回復した後もノロウイルスの排出が継続し、食中毒を起こす可能性があることの周知や、調理従事者の健康管理体制や、体調不良時および回復後の一定期間は調理作業に従事しない体制作りが重要であることが示唆された。

表. 事例1および事例2の概要

	区内飲食店A	区内飲食店B
発生期間	2月22日19時~25日11時	2月21日23時~25日13時
発症者数	22名(10グループ)	12名(6グループ9名、調理従事者およびホール担当者3名)
症状	発熱、腹痛、嘔吐、下痢等	吐き気、嘔吐、下痢等
原因食品	2月22日に提供した食事	寿司種、刺身



当該事例で検出されたウイルス株および近年都内で検出されたGII.17 [P17]のORF1とORF2のジャンクション領域(527塩基)について、近隣結合法による系統樹解析を行った(Bootstrapは1,000回行い、70以上の数値を系統樹上に示す)
なお、遺伝的距離(サイトあたりの塩基期待置換数)をスケールバーで示した

図. 都内で検出されたGII.17 [P17]の分子系統樹(2020年1月~2021年3月)

参考文献

1) Cannon JL, *et al.*, JCM 55: 2208-2221, 2017
 2) 大量調理施設衛生管理マニュアルの改正について(平成29年6月16日)
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzanbu/0000168026.pdf>

東京都健康安全研究センター微生物部
 永野美由紀 長島真美 浅倉弘幸
 矢尾板 優 長谷川道弥 藤原卓士
 三宅啓文 千葉隆司 鈴木 淳
 貞升健志
 東京都健康安全部食品監視課
 館山優乃 西野孝洋
 東京都多摩立川保健所
 清水永之 多米幸子 小坂めぐみ
 豊島区池袋保健所
 本望 航

<COVID-19情報>

神奈川県における新型コロナウイルス感染症で出現する症状の疫学的解析

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者は、2020年1月16日に国内で初めて感染患者が確認されて以来増加し続け、感染拡大を防止するため、政府は3月25日に外出自粛を要請した。

4月7日には、神奈川県を含む7都府県に緊急事態宣言が実施され、4月16日には緊急事態宣言の対象が全国に拡大された。その後、感染者数の減少がみられたことから、政府は5月25日に緊急事態宣言を解除し、経済活動の一部が再開した。

COVID-19では、多くの症例において発熱や呼吸器症状 (咳嗽、咽頭痛、鼻汁など)、頭痛、倦怠感がみられ、また嗅覚障害、味覚障害を訴える患者も多いことが報告されている^{1,2)}。

今回、緊急事態宣言が発出された2020年4月7日から、緊急事態宣言が解除された5月25日までの期間において、神奈川県感染症情報センターの管轄地域の感染症発生動向調査 (NESID) に登録された発生届を基に、症状別の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 検査陽性化のリスクについて評価するため、陽性者1,026名、陰性者1,000名のデータを解析した。

方法

2020年4月7日～5月25日までに、神奈川県感染症情報センターの管轄地域のNESIDに登録された発生届5,894件を対象とし、陽性者、陰性者をそれぞれ症状別に分け、各症状のオッズ比と95%信頼区間 (95% CI) を計算し、その陽性ステータスと症状の関係について評価した。

95% CIに1を含むことは、5%有意水準で検定した場合、帰無仮説を含むことになるのでこの場合は有意でないとは判断した。

解析対象は陽性者1,026名、陰性者4,868名で、条件を均等にするため、陰性者4,868名から乱数を用いて1,000名を抽出し、陽性者1,026名、陰性者1,000名を対象とした。

症状は、発生届に記載のあった21症状を対象とした。また男女差、年齢差についても検討した。男女差については、男性陽性者545名、女性陽性者481名を解析対象とし、年齢差については60歳以上陽性者330名、60歳未満陽性者696名を解析対象とした。

結果

陽性者の年齢中央値は49 (範囲0-99) 歳で、性別では男性が53.1%であった。陽性者の年齢構成を表に示した。

陽性症例での症状出現率は、発熱821名 (80.0%)、咳嗽443名 (43.2%)、倦怠感191名 (18.6%)、味覚障

害165名 (16.1%)、肺炎149名 (14.5%)、嗅覚障害124名 (12.1%)、無症状66名 (6.4%) となった。症状別でのオッズ比および95% CIを次ページ図1に示した。

筋肉痛19.9 (95% CI: 2.7-148.3)、悪寒10.8 (95% CI: 1.4-84.0)、鼻汁8.7 (95% CI: 3.7-20.3)、嗅覚障害7.5 (95% CI: 4.5-12.4)、味覚障害5.8 (95% CI: 3.9-8.6) の他、喀痰、食欲不振、関節痛、倦怠感、咽頭痛、頭痛、咳嗽、下痢、肺炎、発熱の計15症状が有意であった。その中でも筋肉痛がみられることによりSARS-CoV-2陽性となるリスクの上昇は19.9倍となり最大であった。しかし信頼区間の幅が広く、精度は低かった。

嗅覚障害のオッズ比は7.5 (95% CI: 4.5-12.4) で、味覚障害のオッズ比5.8 (95% CI: 3.9-8.6) と比較すると、症状がみられた時のSARS-CoV-2の陽性に関与するリスクは嗅覚障害の方が高かった。

男女別では、男性では鼻汁21.8 (95% CI: 2.9-162.3)、嗅覚障害6.1 (95% CI: 3.1-12.0)、食欲不振4.8 (95% CI: 1.1-22.2)、味覚障害4.8 (95% CI: 2.9-8.0)、咽頭痛3.8 (95% CI: 1.9-7.7) の他、喀痰、関節痛、倦怠感、頭痛、呼吸困難、咳嗽、発熱、下痢の計13症状で有意であった。女性では筋肉痛12.3 (95% CI: 1.6-94.6)、嗅覚障害7.9 (95% CI: 3.9-16.0)、食欲不振7.7 (95% CI: 1.8-33.8)、味覚障害7.3 (95% CI: 4.0-13.3)、鼻汁6.1 (95% CI: 2.3-15.9) の他、喀痰、関節痛、咽頭痛、倦怠感、頭痛、咳嗽、肺炎の12症状で有意であった。女性では、男性で有意であった下痢、発熱、呼吸困難が有意ではなく、男性で有意ではなかった筋肉痛、肺炎が有意であった。

年齢差でのオッズ比および95% CIを次ページ図2、図3に示した。60歳以上では、咽頭痛12.1 (95% CI: 2.8-52.3)、頭痛11.4 (95% CI: 2.6-49.5)、食欲不振9.0 (95% CI: 2.6-30.4)、倦怠感5.7 (95% CI:

表. 新型コロナ感染症陽性者の構成

全体		1,026(名)
性別	女性	481(46.9%)
	男性	545(53.1%)
年齢別	0～9歳	14(1.4%)
	10～19歳	21(2.0%)
	20～29歳	144(14.0%)
	30～39歳	158(15.4%)
	40～49歳	183(17.8%)
	50～59歳	176(17.2%)
	60～69歳	111(10.8%)
	70～79歳	105(10.2%)
	80～89歳	85(8.3%)
90歳～	29(2.8%)	

3.1-10.4), 下痢4.2 (95% CI: 1.5-11.7) の他, 鼻汁, 呼吸困難, 咳嗽, 発熱の9症状が有意であった。60歳未満では筋肉痛16.2 (95% CI: 2.2-121.6), 鼻汁12.3 (95% CI: 3.8-40.0), 味覚障害6.4 (95% CI: 4.1-10.0), 嗅覚障害6.2 (95% CI: 3.7-10.7), 喀痰5.9 (95% CI: 2.3-15.2) の他, 肺炎, 関節痛, 倦怠感, 咳嗽, 咽頭痛, 発熱と11症状で有意であった。60歳以上では, 60歳未満では有意であった喀痰, 肺炎, 関節痛, 味覚障害, 嗅覚障害, 筋肉痛が有意ではなく, また60歳未満では, 60歳以上で有意であった頭痛, 食欲不振, 下痢が有意ではなかった。

考察

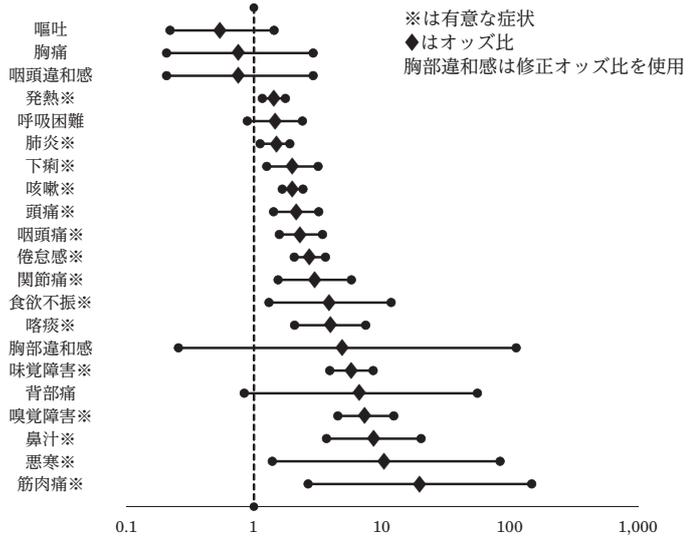
COVID-19において, 味覚障害, 嗅覚障害がみられることは広く知られており, 欧州での報告では, 軽症から中等症の患者415人を対象としたところ, 85.6%に嗅覚障害がみられ, 88.0%に味覚障害がみられたと報告されている³⁾。

今回の解析では, 神奈川県におけるCOVID-19患者では, 味覚障害, 嗅覚障害といった症状が観察された場合, SARS-CoV-2陽性となるリスクの上昇がみられ, さらに嗅覚障害は味覚障害と比較すると, よりオッズ比が大きいことが判明した。

嗅覚障害の原因としては, 通常のウイルス性感冒と同様に, 鼻粘膜の浮腫, 鼻汁といった鼻炎症状によるものの他に, ウイルスによる直接的な神経細胞の障害が報告されている⁴⁾が, 各症状間の関連については, 今後の研究において多変量解析などでさらなる検討が必要であると考えられる。

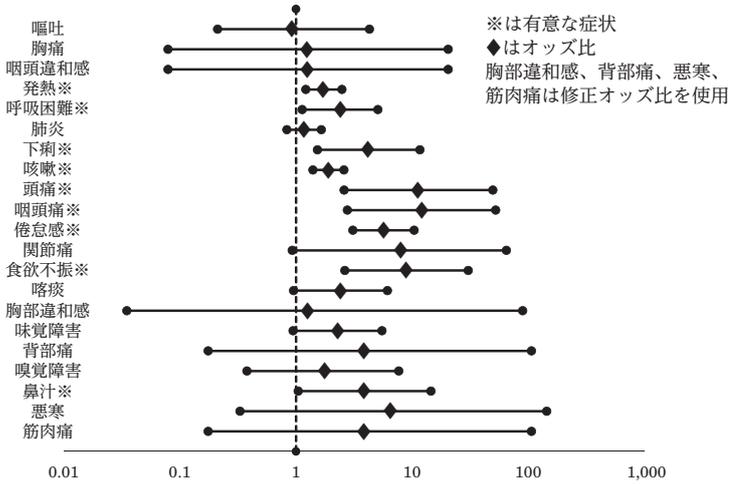
また, 60歳以上では60歳未満で有意である味覚障害, 嗅覚障害が有意ではなかった。女性では男性で有意であった下痢, 発熱, 呼吸困難が有意でないなど, 性別や年齢によって症状ごとの陽性となるオッズ比が異なることも明らかになった。男性の方が女性より, また高齢者の方が若年者よりも重症化のリスクが高いという報告例^{5,6)}もあり, SARS-CoV-2感染と症状の関係についても男女差や年齢差がみられる可能性がある。

今回の解析にあたり, 発生届を提出いただいた医療機関ならびに保健所をはじめとする行政機関の各関係者に深く感謝申し上げます。



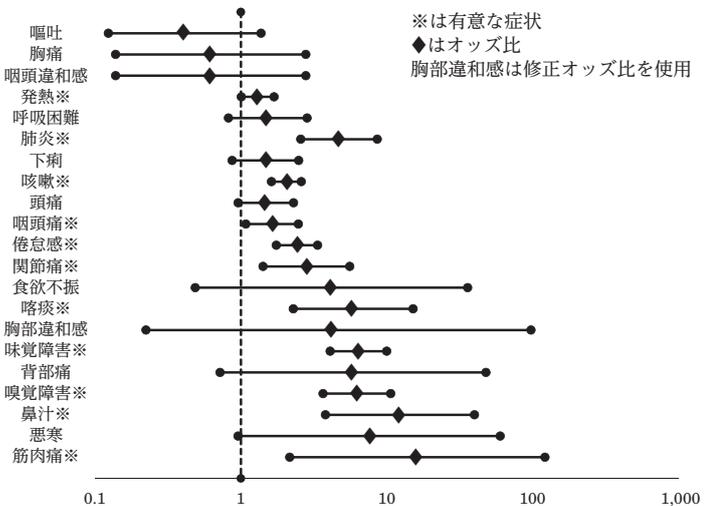
胸部違和感については, 分割表内に0の度数があったため, それぞれの度数に0.5を加算して算出した「修正オッズ比」を使用した

図1. 新型コロナウイルス感染症 症状別オッズ比



胸部違和感については, 分割表内に0の度数があったため, それぞれの度数に0.5を加算して算出した「修正オッズ比」を使用した

図2. 60歳以上の症状別オッズ比



胸部違和感については, 分割表内に0の度数があったため, それぞれの度数に0.5を加算して算出した「修正オッズ比」を使用した

図3. 60歳未満の症状別オッズ比

参考文献

- 1) Chen N, *et al.*, LANCET 395: 507-513, 2020
- 2) Giacomelli A, *et al.*, Clin Infect Dis, doi: 10.1093/cid/ciaa330, 2020
- 3) Jerome R, *et al.*, Eur Arch Otorhinolaryngol 277: 2251-2261, 2020
- 4) Li YC, *et al.*, J Med Virol 92 (6): 552-555, 2020
- 5) Takahashi T, *et al.*, Nature 588: 315-320, 2020
- 6) Westmeier J, *et al.* mBio, doi: 10.1128/mbio.02243-20, 2020

神奈川県衛生研究所企画情報部

川村太一 伊藤 舞 木村睦未

大塚優子 関戸晴子 寺西 大

<COVID-19情報>

国内における新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) N501Y変異株置き換わりに関する分析

背景

N501Y変異を有する新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 変異株 (以下N501Y変異株) は感染性や伝播のしやすさに影響を与える可能性があると考えられている。Pango系統B.1.1.7 (アルファ株), B.1.351 (ベータ株), P.1 (ガンマ株) はいずれもN501Yを有しており、懸念される変異株 (variants of concern: VOC) に国内で位置付けられている。国内では2020年12月に英国帰国者からアルファ株が、同月に南アフリカ共和国からの帰国者からベータ株が、2021年1月にはブラジルからの渡航者からガンマ株が検出された。特にアルファ株を中心としたN501Y変異株は世界で急速な拡大を認め、国内では、2021年2月頃から国内感染の急速な拡大が懸念されていた¹⁾。国内ではゲノム解析に加え、N501Y変異をスクリーニングするPCR法 (変異株スクリーニング検査) が開発され、2月16日に厚生労働省から自治体に対してN501Y変異株スクリーニングの検査数の報告が求められるようになった²⁾。また、国立感染症研究所の委託を受けた民間検査会社等においてN501Y変異株スクリーニング検査が開始された³⁾。我々は委託を受けた民間検査会社の協力を得て、国内におけるN501Y変異の検出割合についての検討を行った。

方法

民間検査会社6社から共有されたN501Y変異検出数、N501Y変異非検出数、検体提出日、検査依頼機関の所在都道府県データを用いた。最終的にすべてのウイルスがN501Y変異を有するウイルスに置き換わることを前提に、各都道府県の変異株スクリーニング検査によりN501Y変異の有無が判明した数 (解析不能分を除くN501Y変異検出数と非検出数を合計した件数。以下、変異株スクリーニング検査数とする) に占

めるN501Y変異数の割合についてロジスティック成長モデルにフィットさせ、推定を行った。また、ロジスティック成長モデルでの推定割合を基に、観察期間中に従来流行していたウイルスの実行再生産数が1と仮定した場合のN501Y変異株の感染・伝播性の増加率を推定した⁴⁾。本報告における解析データは2021年5月16日時点のものを用いた。

結果

民間検査会社6社により、2021年2月18日～5月15日までの間に、46都道府県で37,823件のN501Y変異の有無が判明し (同期間に厚生労働省から発表された症例報告数の14.8%にあたる⁵⁾)、関西地域 (大阪府、京都府、兵庫県) では2月上旬からN501Y変異が検出され始め、4月13日時点でN501Y変異検出割合が90%に達した (2月 [5.4%: 8/148], 3月 [67.7%: 608/898], 4月 [92.0%: 6,264/6,807], 5月 (～13日まで) [96.8%: 1,514/1,564])。関東地域 (東京都、埼玉県、千葉県、神奈川県) では2月中旬からN501Y変異が検出され始め、5月13日時点でN501Y変異検出割合が90%に達した (2月 [0.6%: 5/802], 3月 [6.1%: 131/2,149], 4月 [55.3%: 5,475/9,905], 5月 (～13日まで) [82.5%: 4,447/5,393]) (次ページ図)。全国的にみると、5月16日時点で50件以上の変異株スクリーニング検査がされていた28都道府県のうち22都道府県でN501Y変異検出割合の推定値が90%に達していた。また、5月16日時点で従来ウイルスと比較し、N501Y変異株の感染・伝播性の増加率は関東で40.4% [95%信頼区間39.1-41.7%]、関西で34.6% [95%信頼区間32.3-36.9%]であった。

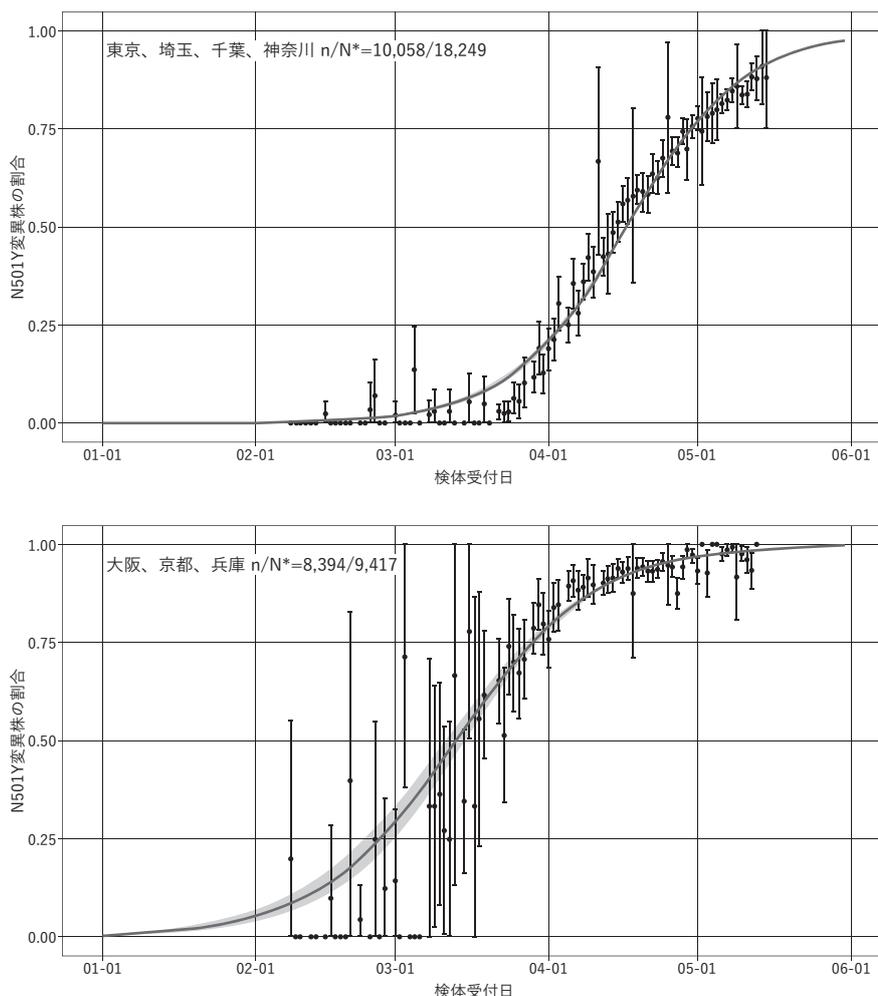
考察

変異株スクリーニング検査の多くは、民間検査会社以外に地方衛生研究所 (地衛研) 等でも実施されている。地衛研では、保健所による積極的疫学調査で探知された集団発生事例について包括的にスクリーニング検査が実施される場合があり、N501Y変異の検出割合は集団発生の影響を受けやすいと考えられる。一方で民間検査会社の変異株スクリーニング検査は、個別に医療機関を受診した症例の検査が多く、地衛研と比べ集団発生の影響が比較的少なく、地域の感染状況を反映しやすいと考えられた。ただし、協力が得られた民間検査会社の数は経時的に増えており、民間検査会社ごとに検査依頼をする医療機関等の地域分布にも偏りがあるため、検査数の少ない地域を含め結果の解釈には注意を要する。自治体の差異はあるが、おおむね、関西地域では4月中旬、関東地域では5月中旬には9割以上がN501Y変異株に置き換わっていたと考えられた。また、変異株スクリーニングでN501Y変異が検出された検体を中心に実施されたゲノム検査結果から、その多くは、アルファ株であると考えられた⁶⁾。なお、民間検査会社への変異株スクリーニング検査協

力が依頼される以前から、地衛研では変異株検出のための検査が実施されており、一部の地域では、今回のデータで示した2月中旬以前から市中でN501Y変異株感染症例が発生していたことが判明している^{7,8)}。また、N501Y変異株の感染・伝播性は従来ウイルスと比較して35-40%増加していたことが推測された。6月になり国内ではN501Y変異株以外に、L452RもしくはL452RとE484Q変異を有するB.1.617系統の拡大が懸念されている。6月7日以降、民間検査会社では同変異株検出のためのL452R変異株スクリーニング検査が実施されており、L452R変異を有する株の占有割合について今後も評価していくことが重要である。

参考文献

- 1) 第22回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000731934.pdf>
- 2) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部、新型コロナウイルス感染症に関する検査数等の報告について(依頼)、令和3年2月16日事務連絡
<https://www.mhlw.go.jp/content/000740117.pdf>
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長、新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査における検体提出等について(要請)、令和3年3月31日一部改正
<https://www.mhlw.go.jp/content/000764303.pdf>
- 4) EpiPose-Epidemic intelligence to minimize 2019-nCoV's public health, economic and social impact in Europe, Transmission of SARS-CoV-2 variants in Switzerland
<https://ispmbern.github.io/covid-19/variants/>
- 5) 厚生労働省、データからわかるー新型コロナウイルス感染症情報ー
<https://covid19.mhlw.go.jp/> (2021年5月24日アクセス)
- 6) 第34回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード(令和3年5月12日)



*n/N: N501Y変異検出数 / (N501Y変異検出数 + N501Y変異非検出数)
 —はN501Y変異検出割合の推定ライン、■は推定ラインの95%信頼区間を表す
 ●は各検体受付日のN501Y変異株の割合とその95%信頼区間を表す

図. 関東地域(東京都、埼玉県、千葉県、神奈川県)および関西地域(大阪府、京都府、兵庫県)におけるSARS-CoV-2陽性検体に占めるN501Y変異検出の割合(2021年5月16日時点)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000779013.pdf>

- 7) 神戸市における 変異株サーベイランスの状況(2021年3月1日 市長臨時会見)
https://www.city.kobe.lg.jp/documents/41218/20210301_rinjikaiken.pdf
- 8) 小林祐介ら, IASR 42: 137-139, 2021

国立感染症研究所感染症疫学センター
 小林祐介 新城雄士 大塚美耶子
 土橋西紀 有馬雄三 高橋琢理
 山内祐人 高 勇羅 大谷可菜子
 鈴木 基
 同研究企画調整センター
 石原朋子 高橋宏瑞 内木場紗奈
 竹下 望

<資料>

表. NESID 病原体検出情報に報告された新型コロナウイルス感染症または新型コロナウイルス感染症疑い症例から検出された病原体 (2020年1月~2021年7月*)
(NESID病原体検出情報: 2021年8月2日現在報告数)

検出病原体	2020年												2021年					合計		
	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月		6月	7月
地方衛生研究所・保健所からの報告																				
SARS-CoV-2 (2019-nCoV**)	2	215	745	3,527	474	126	1,028	1,476	808	979	1,779	2,661	3,792	1,215	934	1,455	260	33	13	21,522
Human coronavirus 229E	0	4	23	3	0	3	3	15	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	54
Human coronavirus HKU1	0	2	9	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
Human coronavirus NL63	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Human coronavirus OC43	0	9	46	5	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62
Coxsackievirus A16	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Coxsackievirus B5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Echovirus 11	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Echovirus 18	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Enterovirus 68	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Rhinovirus	0	13	16	4	0	0	13	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	51
Influenza virus A H1pdm09	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Influenza virus B	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Influenza virus C	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Parainfluenza virus 1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Parainfluenza virus 4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Respiratory syncytial virus (RSV)	0	7	11	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22
Human metapneumovirus	0	19	33	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	55
Adenovirus NT	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Adenovirus 1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Adenovirus 2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Herpes simplex virus 1	0	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Human bocavirus	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
陰性	37	1,943	8,999	22,491	10,475	4,900	9,001	14,064	6,818	7,162	13,763	13,574	8,078	2,792	1,857	2,949	997	418	211	130,529
合計	42	2,233	9,895	26,042	10,949	5,030	10,047	15,562	7,631	8,141	15,542	16,235	11,870	4,007	2,791	4,404	1,257	451	224	152,353

検疫所からの報告

検疫所からの報告	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	合計
SARS-CoV-2 (2019-nCoV**)	0	0	9	3	1	10	32	27	30	25	57	61	42	14	34	51	16	31	26	469

*検体採取日で集計している

**NESID病原体検出情報の病原体マスタには2019-nCoVとして登録されている