

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.43 No. 4 (No.506)

2022年4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

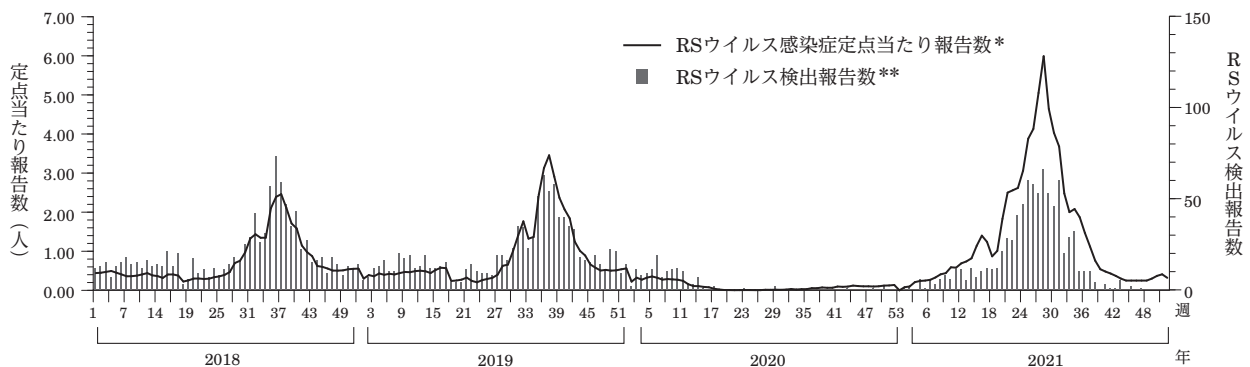
(禁、無断転載)

2014～2021年に愛知県で検出されたRSVの分子疫学解析4, RSV-Aの分子疫学・分子進化に関する最新知見6, RSVの重症化メカニズム7, SARS-CoV-2流行期に高齢者施設で発生したRSV-Bの集団感染事例9, SARS-CoV-2流行発生前後の呼吸器感染症入院患者におけるウイルス検出状況の変化10, RSVグローバルサーベイランスにおける検査法12, 呼吸器系ウイルス感染症のグローバルサーベイランス14, RSVワクチン開発の現状16, 広島県におけるCOVID-19の重症例・死亡例に関する実地疫学調査(2022年1月)17, *Kudoa iwatai*が原因と疑われる有症事例の背景と啓発の必要性19, インフルエンザ病原体サーベイランスの陽性例・陰性例の動向とその情報の有用性21, NESID病原体検出情報に報告されたCOVID-19と疑い症例から検出された病原体24

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所、地方衛生研究所、厚生労働省医薬・生活衛生局、検疫所。

＜特集＞ RSウイルス感染症 2018～2021年

図1. 週別RSウイルス感染症定点当たり報告数とRSウイルス検出報告数, 2018年第1週～2021年第52週



* 感染症発生動向調査・小児科定点：2022年1月19日現在報告数

** NESID病原体検出情報：2022年2月28日現在報告数

RSウイルス (respiratory syncytial virus: RSV) はニューモウイルス科オルソニューモウイルス属に属するウイルスである。かつてはパラミクソウイルス科ニューモウイルス亜科ニューモウイルス属のウイルスとしてRSVという名称であったが、現在の正式名称はヒトオルソニューモウイルスであり、RSVは通称となっている。RSVは表面抗原であるGタンパク質の性状によりサブグループA, Bに大別され、さらにG遺伝子の塩基配列からそれぞれ複数の遺伝子型に分類される (本号4&6ページ)。RSVは世界中に広く分布しており、ほぼすべてのヒトは幼児期に感染する。症状は軽症の感冒様症状から下気道感染に至るまで様々で、特に生後6か月齢未満で感染すると重症化するといわれる (本号7ページ)。また、RSVは成人にも容易に再感染し、近年、先進国では高齢者における重症例が問題となっている (本号9ページ)。RSウイルス感染症は感染症法における5類感染症 (小児科定点把握) であり、指定届出機関 (全国約3,000カ所の小児科定点医療機関) は毎週、保健所に届け出なければならない。なお、届出には検査診断が必須である (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou1/10-05-15.html>)。

RSウイルス感染症患者発生状況

感染症発生動向調査 (NESID) におけるRSウイル

ス感染症患者の定点当たり報告数は、2018, 2019年とはともに第27週 (7月) 頃から増加し始め、第37週 (9月) にピーク (2018年報告数: 2.46/定点, 2019年報告数: 3.45/定点) になり、年末にかけて減少した。2020年は、第15週 (4月) 頃までは例年とほぼ同等の定点当たり報告数であったが、5～8月はより少ない報告数で推移し、9月頃から増加傾向に転じたが年間を通して大きな流行はなかった。2021年になっても前年からの増加傾向は継続し、第15週 (4月) に定点当たり報告数が1.0を上回り、第28週 (7月) にピーク (5.99/定点) となった。各年の定点当たり報告数 (年間報告数) は、2018年: 38.29 (120,743), 2019年: 44.39 (140,093), 2020年: 5.74 (18,097), 2021年: 71.96 (226,823) であった (図1)。

RSウイルス感染症の地域別の流行状況は、2014年以降、夏季に沖縄県で流行があり、次いで全国に広がる傾向にあった (IASR 35: 137-139, 2014)。流行のピークは2015年までは年末であったが2016年からは早まり、2017年は9月であった (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/542-disease-based/alphabet/respiratory-syncytial/idsc/iasr-topic/8473-466t.html>)。2018, 2019年も夏季に沖縄で流行があり、その後9月をピークとする全国的な流行となった。2020年は9月頃から沖縄県、鹿児島県で報告数が増加、2021年になって3

(2ページにつづく)

(特集つづき)

月頃までは主に九州、次いで近畿で増加し、その後、全国的に広がり7月にピークとなった。一時沈静後、鹿児島県では2021年9月頃から、沖縄県では10月頃から年末まで報告数の増加がみられた(図2)。

2018~2021年の患者の年齢別分布は、2018~2020年の3年間では2歳以下の報告が約85%(2018年:88.6%, 2019年:86.8%, 2020年:85.0%)を占め、年齢別では1歳, 0歳, 2歳の順に多かった。2021年では、2歳以下の報告は約74%に減少し、年齢別の順位も、1歳(30.3%), 2歳(24.4%), 0歳(18.9%)の順であった。また、2021年の3~9歳の割合は26.1%と、2018~2020年の3年間(2018年:11.1%, 2019年:12.9%, 2020年:14.3%)より高かった(3ページ図3)。患者の男性の割合は、2018年:54.2%, 2019年:53.4%, 2020年:53.1%, 2021年:52.5%といずれの年もやや男性が多かった。

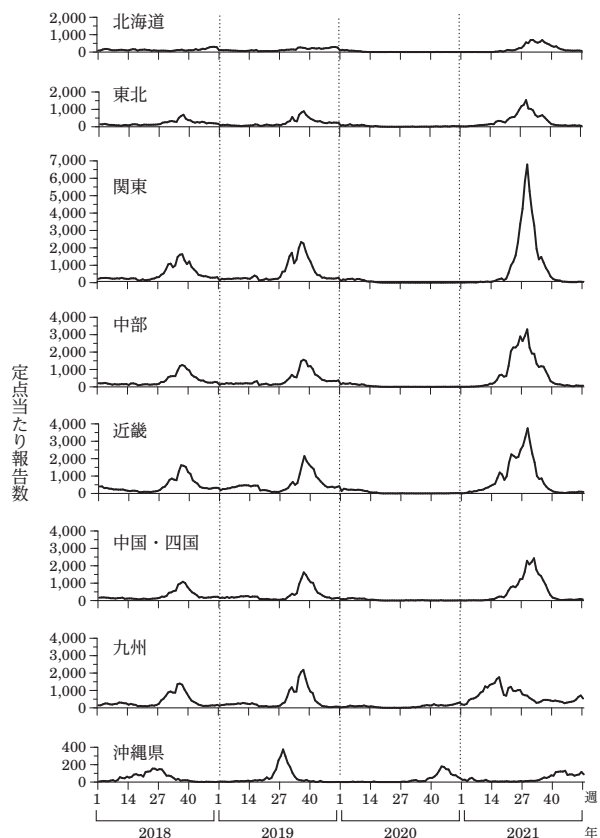
RSV等呼吸器ウイルス検出状況

2018~2021年(2022年2月28日現在)に採取された検体から地方衛生研究所等で検出され、NESID病原体検出情報に報告された呼吸器系ウイルスは、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、RSV、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトボカウイルス、ヒトコロナウイルス、SARS-CoV-2等であった(3ページ表)(本号10ページ)。2018, 2019年はインフルエンザウイルスの検出が最も多く(2018年:9,140, 2019年:10,229)、報告数の70%近くを占めたが、2020, 2021年は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)パンデミックが起こったこともあり、SARS-CoV-2の検出が最も多かった。一方、インフルエンザの流行がなかったこともあってか、インフルエンザウイルスの検出は2020年:2,730(12.8%), 2021年:6(0.03%)と大きく減少した。年により検出されるウイルスの分布は異なるが、RSVの検出数(検出数順位)は2018年:1,030(3位), 2019年:1,029(3位), 2020年:132(6位), 2021年:841(2位)であった。なお、病原体サーベイランスでは報告までに時間がかかることがあるので、2021年の検出数は実際より少ない可能性がある(3ページ表および図4)。また、RSVの検出時期は患者発生状況にほぼ一致し、2018年, 2019年では6~12月に、2021年は3~9月に報告が多かった(前ページ図1)。RSVが検出された3,032例において、検出方法では遺伝子検出:2,906例(95.8%), 検体では咽頭ぬぐい液:2,969例(97.9%)が最も多かった。RSVが検出された患者の症状は、上気道炎, 下気道炎等呼吸器に関連する症状が2,623例(86.5%), うち263例(8.7%)は肺炎を併発していた。また、重症例である脳炎・脳症を示した患者からの検出は22例(0.7%)であった。

ワクチン開発とサーベイランス

世界保健機関(WHO)は、2015年から既存のGlobal Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

図2. 地域別週別RSウイルス感染症定点当たり報告数, 2018年第1週~2021年第52週



(感染症発生動向調査・小児科定点:2022年1月19日現在報告数)

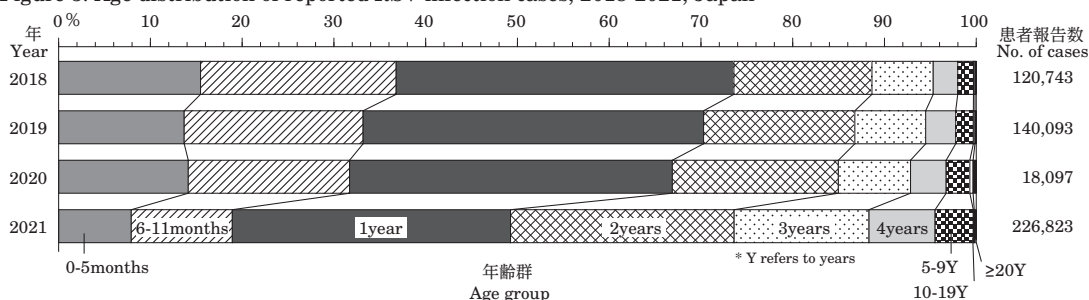
の枠組みを利用したRSVのグローバルサーベイランスの議論を開始した(本号12&14ページ)。背景として、当時ノババックス社の母子免疫ワクチンが2018年頃に承認される可能性があり、サーベイランスシステムの構築が急がれていたことがある。2016年から第1期, 2019年から第2期のパイロットサーベイランスが開始されたが、結果としてノババックス社のワクチンは現在でも承認されておらず、パイロットサーベイランスもCOVID-19の影響で進展していない。一方で、新規剤型の製剤が新型コロナワクチンとして続々承認され、その流れを受けてRSVワクチン開発も再加速している(本号16ページ)。

今後の課題

RSウイルス感染症は乳幼児や高齢者にしばしば重篤な症状をもたらすことから、その流行の把握は重要である。しかし、わが国のRSウイルス感染症サーベイランスは、小児科定点のみからの届出であるため、小児以外のRSウイルス感染症の疫学を把握することは困難である。また症候群・症状を分母とするサーベイランスデータがないため、疾病負荷の算出も困難である。全年齢における疾病負荷の把握と対策に関する検討が求められる。また、ワクチンや治療薬の開発を目的とした、WHOが進めるRSVのグローバルサーベイランスへの関与の在り方も検討する必要がある。

(特集つづき) (THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

図3. RSウイルス感染症患者の年齢分布, 2018~2021年
Figure 3. Age distribution of reported RSV infection cases, 2018-2021, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases/Pediatric Sentinel Sites: as at 19 January 2022)

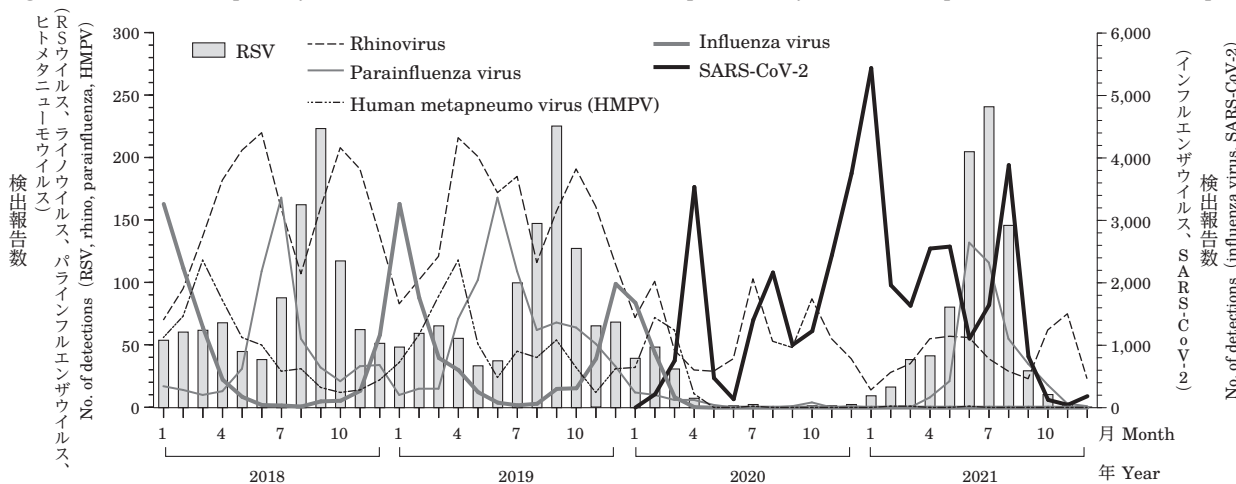
表. 検体採取年別呼吸器系ウイルス検出状況, 2018~2021年
Table. Reported number of isolations/detections of respiratory viruses during 2018-2021, Japan

検出ウイルス Virus	検体採取年 Sampling year					Total
	2018	2019	2020	2021		
Respiratory syncytial virus (RSV)	1,030	1,029	132	841	3,032	
Rhinovirus	1,873	1,820	702	496	4,891	
Parainfluenza virus	537	768	42	389	1,736	
Parainfluenza virus 1	138	134	30	22	324	
Parainfluenza virus 2	24	186	5	4	219	
Parainfluenza virus 3	333	402	1	343	1,079	
Parainfluenza virus 4	41	46	6	20	113	
Parainfluenza virus not typed	1	0	0	0	1	
Human metapneumovirus	563	590	191	3	1,347	
Human bocavirus	128	123	59	71	381	
Human coronavirus	173	164	281	156	774	
Human coronavirus 229E	26	1	69	0	96	
Human coronavirus HKU1	24	34	63	8	129	
Human coronavirus NL63	68	67	18	77	230	
Human coronavirus OC43	54	62	131	71	318	
Human coronavirus not typed	1	0	0	0	1	
SARS-CoV-2	-	-	17,119	21,975	39,094	
Influenza virus A not subtyped	14	16	3	0	33	
Influenza virus A H1pdm09	1,989	5,194	1,997	0	9,180	
Influenza virus A H3	3,355	4,286	42	6	7,689	
Influenza virus B	3,727	725	674	0	5,126	
Influenza virus C	55	8	14	0	77	
Total	13,444	14,723	21,256	23,937	73,360	

- : not applicable (NESID病原体検出情報: 2022年2月28日現在報告数)
[Infectious Agents Surveillance System: as at 28 February 2022 from prefectural and municipal public health institutes (PHIs)]

図4. 検体採取月別呼吸器系ウイルス (RSウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2)、検出状況, 2018~2021年

Figure 4. Number of respiratory viruses detected/isolated from clinical specimens, by month of sample collection, 2018-2021, Japan



(NESID病原体検出情報: 2022年2月28日現在報告数)
[Infectious Agents Surveillance System: as at 28 February 2022 from prefectural and municipal public health institutes (PHIs)]

＜特集関連情報＞

2014～2021年に愛知県で検出されたRSウイルスの分子疫学解析

RSウイルス感染症は乳幼児の主要な呼吸器感染症であり、原因ウイルスであるRSウイルス (RSV) はGタンパクの性状の差から2つのサブグループ (RSV-A, RSV-B) に大別され、それぞれさらに複数の遺伝子型に分類される¹⁾。

愛知県におけるRSV感染症の流行動態はおおむね全国的な傾向と同様で^{2,3)}、2016年頃から流行時期がそれまでの初冬から夏～秋に移行し、また、2020年には流行が認められず、2021年は第25週をピークにこれまでにない大流行となった。

本稿では、2014年1月～2021年12月に名古屋市を除く県内の病原体定点医療機関を受診した患者の検体から当所で検出したRSV 165件について報告する。

既報のプライマー⁴⁾を用いたnested RT-PCR法によりG遺伝子の第二可変領域を増幅し、ダイレクトシーケンス法にて塩基配列を決定した。系統解析の結果、RSV-AのNA1が7件 (4.2%)、ON1が70件 (42.4%)、RSV-B BA9が88件 (53.3%) であった (次ページ図1)。患者の発生動向と比較すると、流行の主流となるサブグループが1, 2シーズンごとに遷移する一方、多くのシーズンで両方のサブグループが検出された (図2)。

2021年に検出された株はBA9の中でまとまったクラスターを形成し、同年に東京で検出された株⁵⁾に近縁であった (次ページ図1B)。ただしこの結果は、RSVの流行を受け医療機関に検体提出を特に依頼し、同一保健所管内の2医療機関から1カ月程度の短期間に提出された検体から得られたデータのため、他の地域・時期において別の系統の流行があった可能性も考えられた。2021年にRSVが検出された患者のうち2歳以上は40.5%であり、2014～2020年の28.6%より高い傾向がみられ、他の報告^{3,5,6)}と同様であった。

患者の臨床診断名は、下気道炎が82.9%、上気道炎が13.4%であったが、急性脳症3例、劇症型心筋炎1例からも検出された。これら気道炎以外の4例から検出されたRSV (次ページ図1中矢印) は、呼吸器症状のみを示す患者からの株と塩基配列上の差異が認められず、一部の領域の解析ではあるが、症状の違いは宿主側の要因によることが示唆された。ウイルス分離が陰性であったこともあり、臨床症状との関連は必ずしも確定的ではないものの、急性脳症^{7,8)}、心筋炎患者^{9,10)}からのRSVの検出は過去にも報告されている。これらの疾患では後遺症が残る症例や死に至るケースもあることから、RSV感染症の流行時には呼吸器外症状の可能性も含めて注意喚起していく必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Hibino A, *et al.*, PLOS ONE 13 (1): e0192085, 2018
- 2) Miyama T, *et al.*, Epidemiol Infect 149: e55, 2021
- 3) 感染症発生動向調査週報 (IDWR), 2021年第29号 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/coronavirus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10564-idwrc-2129c.html>
- 4) Sato M, *et al.*, J Clin Microbiol 43 (1): 36-40, 2005
- 5) 糟谷 文ら, IASR 42: 261-263, 2021
- 6) 江川和孝ら, IASR 42: 195-197, 2021
- 7) 国立感染症研究所, IASR 40: 93-94, 2019
- 8) Bohmwald K, *et al.*, Front Cell Neurosci 12: 386, 2018
- 9) Miura H, *et al.*, BMC Pediatr 18 (1): 51, 2018
- 10) Erdoğan S, *et al.*, Turk J Anaesthesiol Reanim 47(4): 348-351, 2019

愛知県衛生研究所

安達啓一 廣瀬絵美 中村範子
新美 瞳 皆川洋子 齋藤典子
伊藤 雅 安井善宏 佐藤克彦

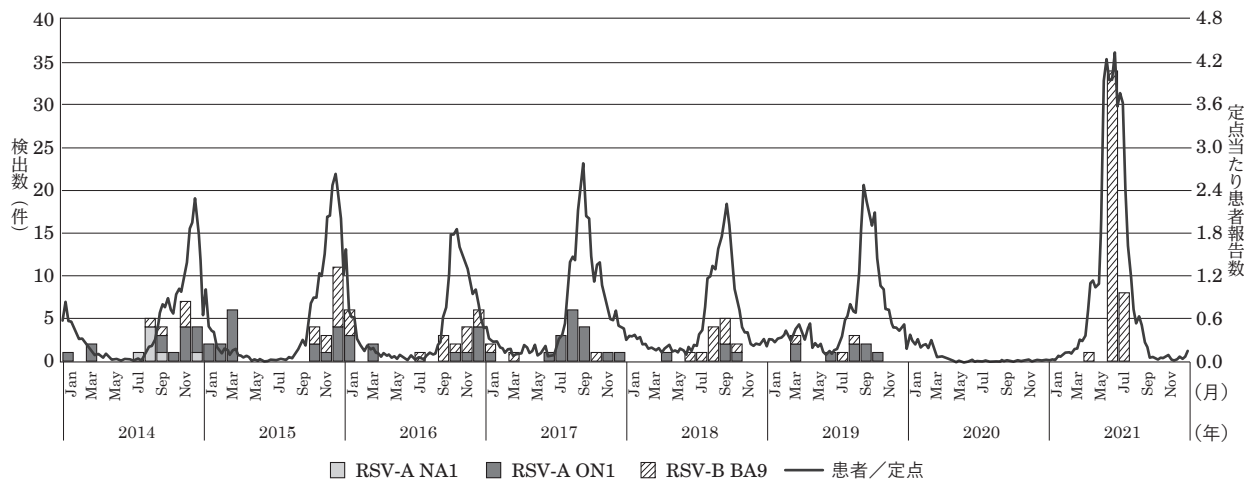


図2. 月別遺伝子型別RSV検出数および定点当たりRSV感染症患者報告数、2014～2021年

(4 ページからのつづき)

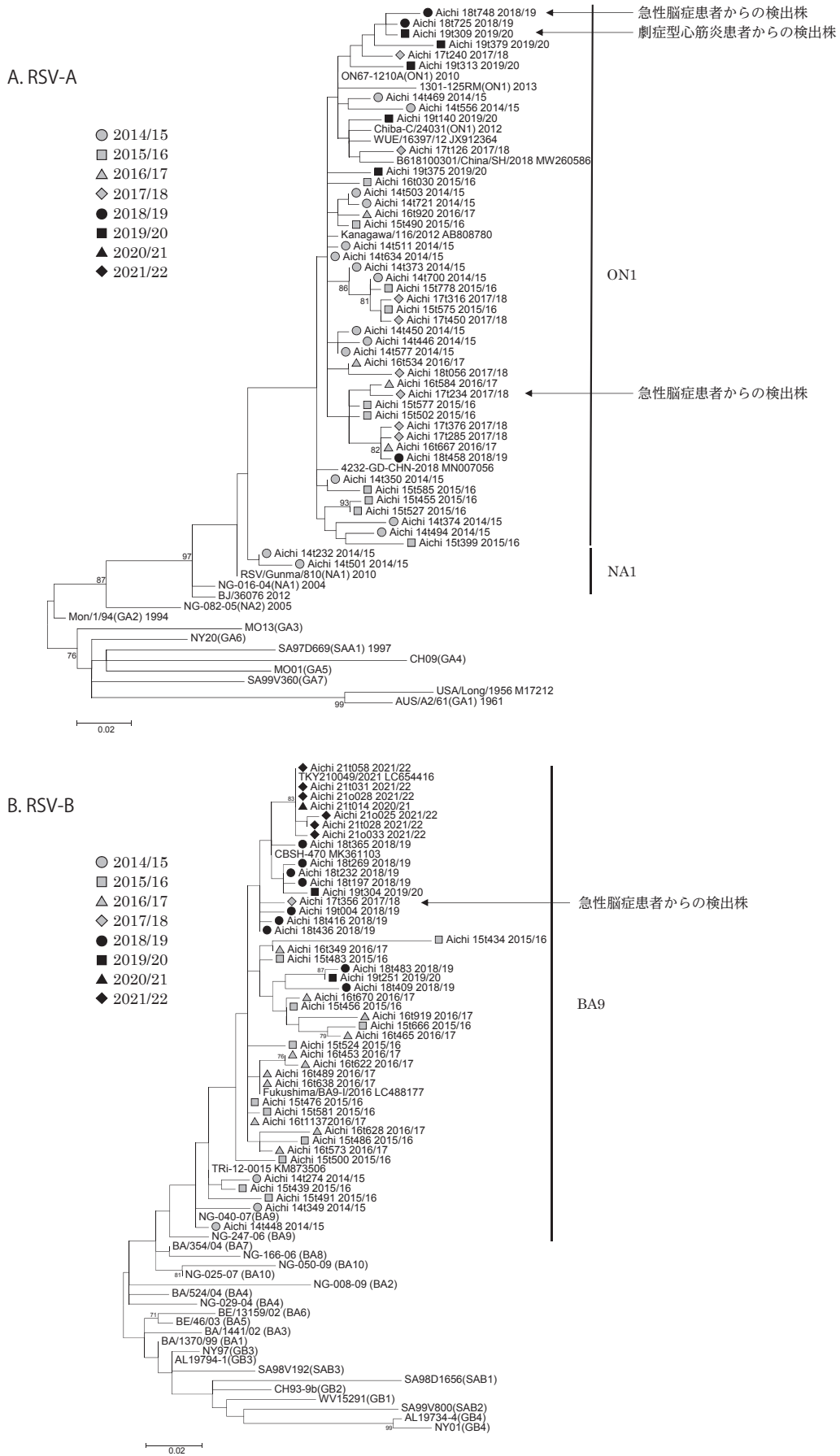


図1. RSV Gタンパク質遺伝子の第二可変領域における系統樹 (最尤法)

<特集関連情報>

RSV-Aの分子疫学・分子進化に関する最新知見

RSウイルス (RSV) は、乳幼児や高齢者を中心に、上気道炎、下気道炎 (気管支炎、細気管支炎ならびに肺炎) を引き起こす呼吸器ウイルスである。また、RSV は血清型が単一と考えられているが、生涯にわたり再感染を繰り返すことも知られている。

RSVは、主要抗原遺伝子 [膜融合タンパク遺伝子 (*F*遺伝子)] の塩基配列を基盤とする系統解析により、サブグループAとB (RSV-AとRSV-B)、さらに多数の遺伝子型に分類される¹⁾。最近の国内外のRSVのサーベイランスデータによれば、RSV-AとBの検出比率は、おおよそ7:3であり、RSV-Aにおいては遺

伝子型NA1, RSV-Bにおいては遺伝子型BA9が主に検出されている²⁻⁴⁾。本稿においては、主に国内外のRSV-Aの*F*遺伝子全長解析における分子疫学・分子進化に関する知見を述べる。

2020年3月までに登録されていたRSV-A・*F*遺伝子の全長塩基配列をGenBankから入手後、既報に従い、アライメントを作成し、塩基配列が不確定な株などを除外した⁵⁾。このデータセット (1,465株) に、RSV-B標準株ならびにウシRSV標準株を1株ずつ加え、ベイジアンマルコフ連鎖モンテカルロ法 (MCMC法) により、時系列系統樹を作成した⁵⁾。また、*F*タンパクの3次元立体構造を作成し、中和抗体の誘導に関するコンフォメーションエピトープ解析ならびに選択圧解析も実施した。さらに、ベイジアンスカイラ

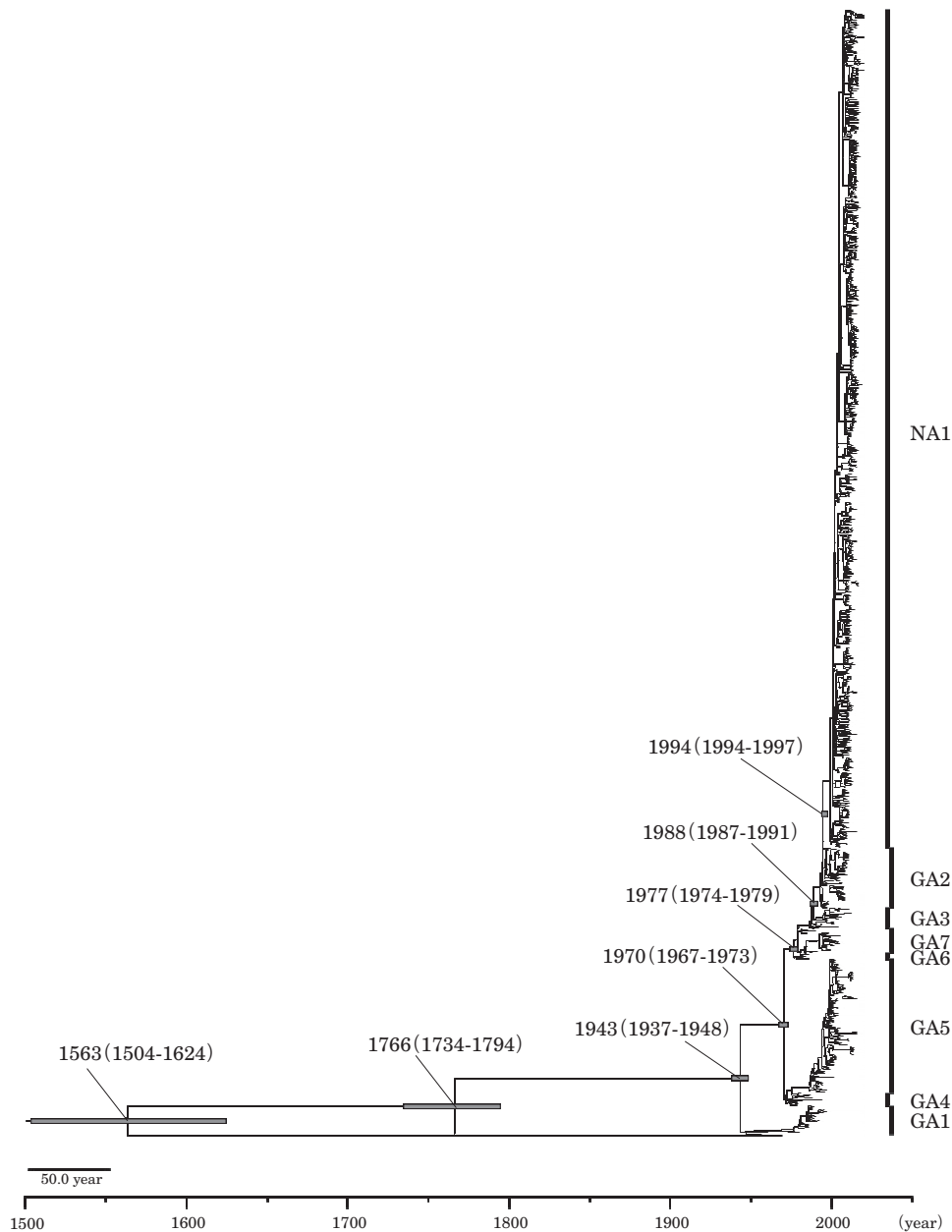


図. RSV-A全長塩基配列を基盤とする時系列分子系統樹 (MCMC法) ——— : 95%HPD

インプロット法 (BSP法) を用い、RSV-Aの各遺伝子型の経時的な流行動態解析も行った⁵⁾。

まず、MCMC法による時系列系統解析の結果、ヒトRSVとウシRSVの共通始祖は、1563年 (95% highest posterior density: HPD, 1504–1624年)、RSV-AとBの共通始祖は、1766年 (95% HPD, 1734–1794年) に分岐したことが推定された (前ページ図)。また、今までに出現したRSV-Aは、8遺伝子型に分類可能であり、過去20年間流行の主流となっている遺伝子型NA1は、1994年 (95% HPD, 1994–1997年) に、遺伝子型GA2から分岐したことが示唆された。また、RSV-Aの進化速度は、 7.69×10^{-4} substitutions/site/year (95% HPD, $7.10-8.29 \times 10^{-4}$ substitutions/site/year) と推定された⁵⁾。

次に、Fタンパクの3次構造にコンフォメーションナルエピトープをマッピングした結果、RSV感染症の予防に用いられるモノクローナル抗体製剤であるパリビズマブ結合部位 (Site II) とエピトープ部位は一致しなかった (図示せず)。また、遺伝子型NA1のほとんどの株 (NA1解析株の94%) には、パリビズマブ結合部位のアミノ酸モチーフに1カ所のアミノ酸置換 (N276S) がみられた⁵⁾。Fタンパクの選択圧解析の結果、生体防御など正の選択圧によるアミノ酸置換はなかった。さらに、BSP法により、遺伝子型NA1は、2000年以降、他の流行遺伝子型 (GA2) から比較的短時間で置き換わったことも推察された⁵⁾。

結論として、RSV-Aの始祖ウイルスは250年以上前に出現し、その後感染を続けながら、過去80年の間に8遺伝子型のRSV-Aが出現したことが示唆された。また、Fタンパクの中和抗体結合部位に関与するアミノ酸モチーフと感染後に誘導される抗体との結合部位の不一致がRSV再感染の一因となっていることも示唆された。上述したFタンパクのパリビズマブ結合部位は、RSVの感染を防ぐ上で重要、かつ現在開発されつつあるリコンビナントFタンパクワクチンの効果にも関与すると考えられる。よって、本稿に示すような手法論を基盤としたRSVの分子疫学・分子進化に関する研究を今後も継続する必要があると思われる⁵⁾。

引用文献

- 1) Muñoz-Escalante JC, *et al.*, *Sci Rep* 9 (1): 20097, 2019
- 2) Hibino A, *et al.*, *PLOS ONE* 13 (1): e0192085, 2018
- 3) Lee CY, *et al.*, *Viruses* 14 (1): 32, 2021
- 4) Chen X, *et al.*, *Virol Sin* 36 (6): 1475–1483, 2021
- 5) Saito M, *et al.*, *Viruses* 13 (12): 2525, 2021

群馬県衛生環境研究所
齋藤麻理子
東京医科大学小児科学
河島尚志
札幌医科大学小児科

津川 毅

横浜市立大学医学部微生物学

梁 明秀

国立感染症研究所ウイルス第三部

竹田 誠

群馬パース大学大学院保健科学研究科

佐田 充 木村博一

<特集関連情報>

RSウイルスの重症化メカニズム

RSウイルス (RSV) による呼吸器感染症は季節性の流行を引き起こし、生後2回のシーズンを通してほとんどの小児が感染する。感染した乳児の約半数は下気道感染症を合併し、全体の3%が入院に至る疾病負荷の高い感染症である¹⁾。小児入院患者の80–90%が健常児であり、重症化メカニズムの理解には、乳児における初感染時の病像を念頭におく必要がある。典型的には細気管支炎を発症した生後6か月未満児の多くが第5–6病日に呼吸障害のピークを迎える。また、呼吸器ウイルス感染症による入院例の8割をRSVが占めるなど、RSV本来の病原性は高い¹⁾。

RSV感染後、死亡に至った剖検肺のうち、医療的な介入の影響を受けていない例の病理は、RSV本来の重症化病態を反映すると考えられる。肺胞上皮RSV抗原が認められ、気管支内腔には脱落した細胞、変性しポリープ状に突出した細胞、好中球が充満した像が認められ、その一方でリンパ球の浸潤は少ない^{2,3)}。この変形・脱落した細胞は、RSVに感染した複数の細胞が融合した合胞体 (syncytia) と考えられており、細胞・組織培養を用いた *in vitro* あるいは動物モデルを用いた *in vivo* の実験系でも同様の事象が観察されている³⁾。この細胞の重度の変性は、他のウイルス感染症の剖検像ではほとんど認められないRSV感染症に特徴的な所見である。その他に粘液産生の増加や好中球を中心とした炎症細胞浸潤が気道狭窄を助長し、細気管支内径が120 μ mと成人の約半分である乳児において呼吸障害をきたすと考えられる。

重症化の重要な病態である細胞変性は、RSVの増殖サイクルを成立させる各種タンパクの働きの結果であり、生体内で効率よく増殖・維持をするための免疫回避機構がこれを助長すると考えられる⁴⁾。RSVを構成するエンベロープ上のG糖タンパクが、気道上皮のケモカイン受容体であるCX3CR1やヘパラン硫酸プロテオグリカンなどに結合することで細胞表面に付着し、細胞表面のヌクレオリンとF糖タンパクが結合し、ウイルスと細胞膜が融合する。細胞内でRSV遺伝子が転写され、宿主によりタンパクが合成され、複製されたウイルスゲノムと再集合したウイルス粒子は出芽するか、あるいはF糖タンパクの作用によって近傍の

細胞と合体体を形成する。

宿主はRSVをパターン認識受容体であるTLR4 (toll-like receptor 4), RIG-I (retinoic acid-inducible gene I), MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) で認識し, 局所のサイトカイン産生で感染を制御するとともに, 特異的な細胞性免疫誘導によってウイルスを排除する。しかしながら, RSVの持つ免疫回避機構によってI型インターフェロン (IFN) の分泌が阻害されることが確認されている⁵⁾。これはRSVの非構造タンパク (non-structural protein) NS1およびNS2によるI型IFNの産生とシグナル伝達の阻害が主要なメカニズムであると考えられている。NS1はRIG1がMAVS (mitochondrial antiviral signaling protein) に結合するのを阻害し, MAVS-RIG1の相互作用によるIFN産生を減弱させる。NS2もまたRIG-IとMDA5に結合してIFN合成経路の下流におけるシグナル伝達を阻害すると考えられている。さらにはRSVがミトコンドリアを制御し, 自然免疫にかかわるこれらの標的を一塊として阻害していると報告されている⁶⁾。NS2遺伝子を欠失させた変異RSVによる*in vitro*感染実験では細胞の形態異常が起これら, 一方でRSV由来のNS2を発現させたパラインフルエンザウイルス3型の感染で, RSVと同様の線毛細胞の膨化が確認されている⁷⁾。ハムスターを用いた感染実験でも, NS2遺伝子の発現の有無が病理所見の悪化に反映された⁷⁾。

RSVの他のタンパクも病原性に関与すると考えられている。G糖タンパクには分泌型の形態もあり, 自然免疫細胞の誘導とサイトカインの産生を減弱させることが報告されている⁸⁾。このG糖タンパクの性質からRSVはAとBに大別され, さらに遺伝子型に細分類されており, 重症度との関係が多く報告されてきた⁹⁾。しかし臨床データに基づく一貫性がなく, 流行株の重症度に顕著な差がないとも解釈できる¹⁰⁾。

最終的に生体からRSVを排除するのは細胞性免疫応答であるが, これが組織障害や重症化にかかわっていると報告もある。先天的に細胞性免疫が完全に欠如している重症複合型免疫不全症の感染例において, 骨髄移植後にリンパ球が回復する過程でウイルス量の低下と同時に肺の広範囲な障害が出現し, その後に免疫抑制薬を投与し状態の安定が得られている¹¹⁾。健常な乳児でも, 有効な自然免疫応答が阻害されることで, 抗ウイルス効果を持つ局所の炎症性サイトカインの産生が少なくなった結果, CD4陽性T細胞も感染防御効果の高いTh1エフェクターへの分化が進みにくく, 相対的にTh2寄りのエフェクター細胞への分化が促され, 後の気道過敏性などにもつながるとされている¹²⁾。しかしながら, RSVによる細気管支炎に対してステロイド薬投与を試みた複数の検討はことごとく無効であることが確認されており, 乳児における重症

化の主病態ではないと考えられる¹³⁾。

RSV感染症が重症化する宿主因子は複数知られ, 早産児, 染色体異常, 先天性心疾患, 免疫不全などが挙げられる。これらには, RSVの病原性がより強力に発揮される病態が存在すると捉えることが可能だが, 直接的な証明は困難であり, 要因は複合的である。例えば, RSVに感染した早産児から得られた検体中のサイトカイン測定からは, 自然免疫応答の減弱が示唆され, 免疫の未熟性が関与すると考えられている¹⁴⁾。一方で肺の発達が未熟で, かつ人工呼吸器管理で受けた障害で肺の予備能が制限されている状態であり, さらに母体からの移行抗体が欠如していることもリスクである。

RSV感染症の重症化には, 細菌の二次感染やたばこの煙など外的な要因も関与する。RSVにともなう細菌性肺炎の頻度は1%程度と必ずしも高くないが, 人工呼吸器管理に至った重症例には細菌感染の合併例が多く, 重症化因子としては重要である。RSVに感染した細胞が局所において産生するgrowth arrest-specific 6 (Gas6) が肺胞マクロファージのAxl受容体に結合し, マクロファージの活性が低下することで肺炎球菌の感染に対する防御が損なわれる機序が報告されている¹⁵⁾。

参考文献

- Hall CB, *et al.*, N Engl J Med 360: 588-598, 2009
- Welliver TP, *et al.*, J Infect Dis 195: 1126-1136, 2007
- Pickles RJ, *et al.*, J Pathol 235: 266-276, 2015
- Feng Z, *et al.*, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 12, 2022
- Van Royen T, *et al.*, Viruses 14, 2022
- Goswami R, *et al.*, Cell Res 23: 1025-1042, 2013
- Liesman RM, *et al.*, J Clin Invest 124: 2219-2233, 2014
- Schwarze J, *et al.*, Thorax 59: 517-521, 2004
- Midulla F, *et al.*, J Infect Dis 219: 526-534, 2018
- Anderson LJ, *et al.*, J Infect Dis 219: 514-516, 2018
- El Saleeby CM, *et al.*, Clin Infect Dis 39, e17-20, 2004
- Munir S, *et al.*, PLOS Pathog 7, e1001336, 2011
- Hartling L, *et al.*, BMJ 342: d1714, 2011
- Anderson J, *et al.*, Thorax 76: 942-950, 2021
- Shibata T, *et al.*, J Clin Invest 130: 3021-3037, 2020

浜松医科大学

小児科学講座 宮入 烈

<特集関連情報>

新型コロナウイルス流行期に高齢者施設で発生したRSV-Bの集団感染事例

RSウイルス感染症はRSウイルス (respiratory syncytial virus: RSV) の感染により引き起こされる呼吸器感染症である。小児における初感染では細気管支炎や肺炎といった重い症状を引き起こすことが知られているが、慢性呼吸器疾患等の基礎疾患を有する高齢者においても感染による重症化のリスクがあることが報告されており¹⁾、高齢者施設などでの集団感染には注意が必要である。今回、2021年8月に県内の高齢者施設で発生したRSVに起因すると考えられた集団感染事例について、疫学および分子疫学解析を行ったので、その結果を報告する。

当該施設は定員54名の特別養護老人ホームであり、2021年8月8日に入所者2名が呼吸器症状を呈した(1名が咳嗽、1名が咳嗽および喘鳴)ことが確認された。その後、約2週間で症状を呈する入所者は計20名となった(図1)。20名の年齢は平均86.8歳(中央値:87歳,四分位範囲:80.5-92)、男性が6名(30%)であった。症状は咳嗽が18名(90%)、鼻汁が8名(40%)、喘鳴が2名(10%)であった。体温37.5°C以上が確認されたのは12名で、平均37.9°C、最高38.4°Cであった。期間中、計5名が入院となり、そのうち2名に肺炎の所見が認められたが、いずれも誤嚥性肺炎および肺炎球菌性肺炎と診断された。当時県内では新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の第5波のピーク期(2021年第33週:陽性者数2,339名)にあり、症状を呈した入所者に対して、そのつど新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のPCR検査が実施されたが、陽性となった人はいなかった。インフルエンザの迅速検査についても同様であり、原因検索のため8月24日に有症状者20名の鼻腔ぬぐい液が採取され、当所に搬入された。

搬入された検体についてリアルタイム(RT)-PCR法により、主な呼吸器ウイルスの遺伝子検査を実施した結果、20検体中13検体からRSV遺伝子が検出され

た。さらに、既報^{2,3)}に従いGタンパクC末端超可変領域を含む塩基配列をダイレクトシーケンス法により解析した結果、8検体で塩基配列が得られた。解析領域についてこれらの配列を比較したところ、7検体で100%一致し、1検体で他と1塩基のみ異なっていた。検査の結果と検体が採取された人の発症日からは、施設内で同一のウイルスが入所者間において継続的に伝播を繰り返したことで感染が拡大したことが推察された。また、1塩基のみ他と異なる遺伝子配列が確認された人の発症日は8月23日と、初発例の確認から約2週間後であり、施設内における伝播の過程でウイルスに塩基の変異が生じた可能性が考えられた。

今回得られた遺伝子配列について遺伝子系統樹解析を行った結果(次ページ図2)、これらはRSV-Bの遺伝子型BA9に分類された。BA9型は近年国内のRSV-Bにおいて優位³⁾、2021年にも他自治体から報告のあった遺伝子型であり^{4,5)}、2014年以降当所で検出されたRSV-Bもすべて同型である。

2021年の県内のRSV感染症の定点当たり報告数は全国と同様⁶⁾にそのピークは例年よりも早く、またピーク時の報告数は例年を大きく上回った(第29週に最多報告数4.07人/定点⁷⁾)。RSV感染症は小児科定点把握疾患であることから、成人における流行状況の詳細は不明であるものの、本事例はそのピークから2週間後に発生している。本事例では有症者に先行して症状のあった職員等は確認されていないが、家庭内等で小児からの感染を受けた無症状の職員等が存在した可能性が考えられた。これらのことから、本疾患流行時には小児のみならず幅広い対象に対する注意喚起を行うことの重要性が感じられた。

今回、SARS-CoV-2の流行時期にハイリスク者である高齢者の集団において、SARS-CoV-2以外の原因検索が実施されたこと、また、その結果により適切な感染対策が講じられたことは有意義であったと考える。当所には2021年に病原体定点医療機関からの検体提出がなく、流行の主体となったウイルスの実態は不明であるが、2022年に提出された検体からはRSV-A (ON1

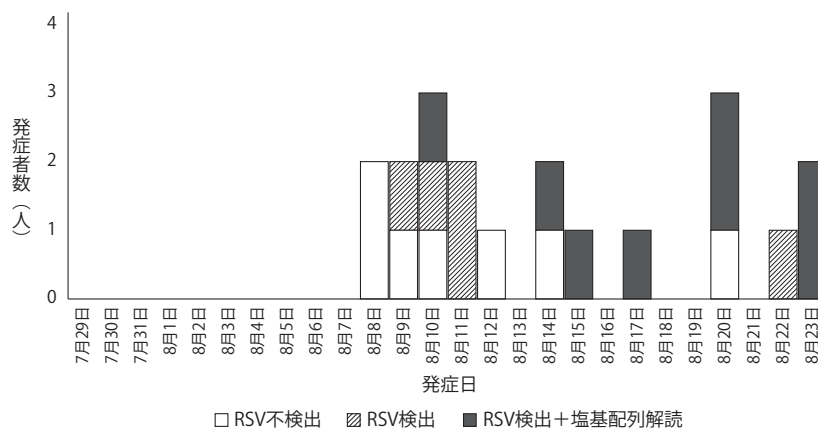


図1. 当該高齢者施設における発症日別、遺伝子検査結果別発症者数、2021年7月29日～8月23日 (n=20)

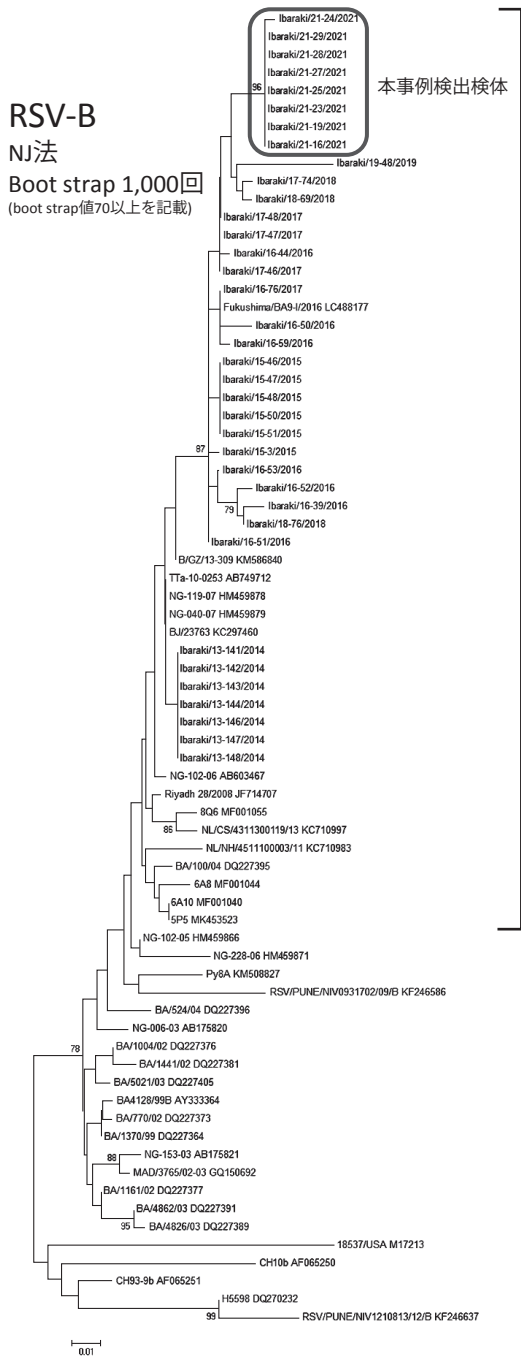


図2. RSV-B GタンパクC末端超可変領域における遺伝子系統樹

型) が検出されており、今後も動向を注視する必要があるものとする。今後、継続した遺伝子解析および疫学情報の収集を行い、蓄積したデータを基に、県内で発生した症例についてウイルスと疫学の両面の特性から評価をしていくことができるよう、その体制の強化に努めたい。

参考文献

- 1) 西村秀一ら, IASR 39: 212-213, 2018
- 2) Peret TCT, *et al.*, J Gen Viral 79: 2221-2229, 1998
- 3) Hibino A, *et al.*, PLOS ONE 13 (1): e0192085, 2018
- 4) 江川和孝ら, IASR 42: 195-197, 2021
- 5) 糟谷 文ら, IASR 42: 261-263, 2021

- 6) 感染症発生動向調査週報 (IDWR)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>
- 7) 茨城県感染症情報センター, 感染症流行情報 (週報)
<https://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/eiken/idwr/weekly/index.html>

茨城県衛生研究所

堀江育子 永田紀子 小室慶子

吉田大輔 岩間貞樹 柳岡利一

茨城県土浦保健所

堺堀典子 小川英子 入江ふじこ

<特集関連情報>

BA9 SARS-CoV-2 流行発生前後の呼吸器感染症入院患者におけるウイルス検出状況の変化

背景

呼吸器感染症は、小児が入院する最も一般的な原因の1つである。呼吸器ウイルス感染症は、主にヒトからヒトへの飛沫や接触によって感染する。新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のパンデミック後、SARS-CoV-2 に対する感染予防対策の徹底により、小児における呼吸器ウイルスの流行にも大きな影響を与えた¹⁻³⁾。しかし、日本における SARS-CoV-2 流行前後の入院小児から検出される呼吸器ウイルス検出割合の変化は明らかではない。我々は、SARS-CoV-2 流行後の感染予防対策の影響による呼吸器感染症の流行動態の変化を明らかにするため、2018年1月～2021年12月にかけて、単一施設の呼吸器症状を呈した入院患者のウイルス検出状況の推移を検討した。

研究方法

本研究は、2017年9月～2021年12月の間に福島県内の単一の二次医療機関の協力のもと実施した。研究期間中、入院時に呼吸器症状を呈した15歳未満のすべての小児から、COPAN社製の液体培地+鼻咽頭用スワブセットを用い、鼻腔咽頭スワブを採取し、ウイルス検出に使用するまで-80°Cで凍結保存した。各臨床検体から核酸精製後、既報、および新たに設計したプライマー、プローブを用い、既報の反応条件を参考に以下の18種類のウイルスをリアルタイムPCR法にて検出した。RSウイルス (respiratory syncytial virus: RSV) -A⁴⁾、-B⁴⁾、インフルエンザウイルス (influenza virus: Flu) -A⁵⁾、-B⁵⁾、-C⁵⁾、ヒトコロナウイルス (human coronavirus: HCoV) -229E⁶⁾、-HKU1 (次ページ表1)、-NL63⁶⁾、-OC43⁶⁾、ヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus: HMPV)⁷⁾、ヒトパラインフルエンザウイルス (human parainfluenza: HPIV) -1⁶⁾、-2⁶⁾、-3⁶⁾、-4⁸⁾、ヒトライノウイルス (human rhinovirus: HRV)⁹⁾、ヒトアデノウイルス (human adenovirus: HAdV) -2¹⁰⁾、-4¹⁰⁾、ならびにヒトボカウイルス (human bocavirus: HBoV)¹¹⁾。SARS-CoV-2に感

表1. HCoV-HKU1のプライマーとプローブ

ウイルス名 (標的遺伝子)	プライマー プローブ	塩基配列 (5'-3')	塩基長
HCoV-HKU1	HKU1_N-F	GTTGCTAATCACCAAGCTGACAC	23
(ヌクレオカプシド)	HKU1_N-R	CGTACCAGCGGAAACCTAG	20
	HKU1_N-Probe	(FAM) CCCTCCGATGTTTCGTCAAGGGATCCT (BHQ1)	27

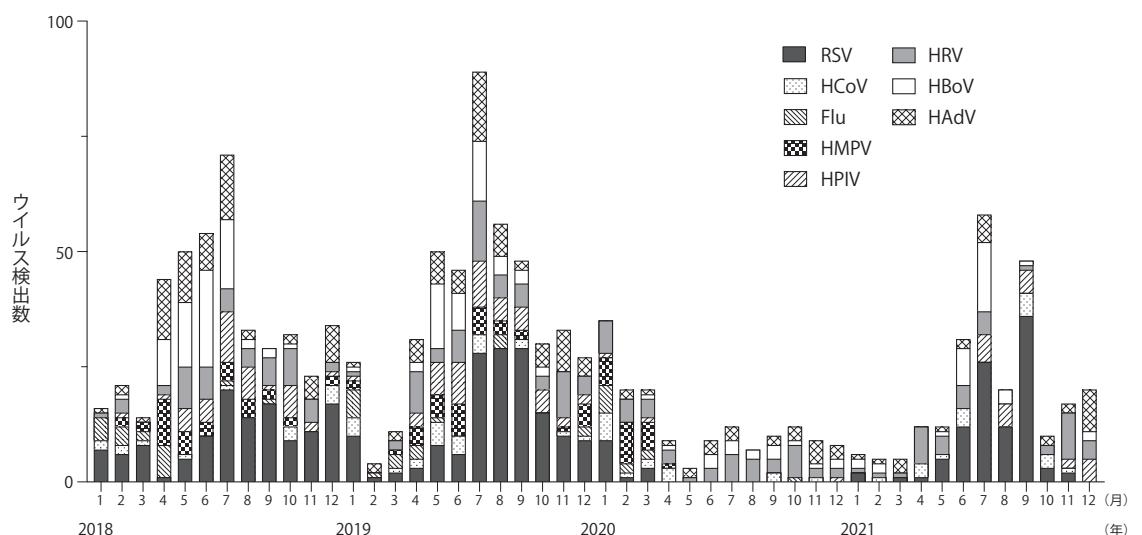
HCoV: human coronavirus, FAM: fluorescein amidite, BHQ: Black hole quencher

表2. 各年のウイルスの検出状況と気道症状をともなう入院数について

	2017-2021年 (n=1,165)	2018年 (n=358)	2019年 (n=385)	2020年 (n=179)	2021年 (n=243)
入院数 (%)					
一月当たりの入院数 (／月)	24.3	29.8	32.1	14.9	20.3
月齢	18 [10-37] *	16 [8-30] *	19 [10-41] *	19 [12-46] *	19 [10-31] *
性別 (男児)	626 (53.7)	190 (53.1)	218 (56.6)	96 (53.6)	122 (50.2)
ウイルスの検出率	877 (75.3)	276 (77.1)	296 (76.9)	119 (66.5)	186 (76.5)
単ウイルス	563 (48.3)	160 (44.6)	179 (46.5)	90 (50.3)	134 (55.1)
複数ウイルス	314 (27.0)	116 (32.4)	117 (30.4)	29 (16.2)	52 (21.4)

表中の入院数は気道症状を呈した入院患者数を示す

*中央値 [四分位範囲]



RSV-A, -BはRSV、Flu-A, -B, -CはFlu、HCoV-229E, -HKU1, -NL63, -OC43はHCoV、HPIV-1, -2, -3, -4はHPIV、HADV-2, -4はHADVとして図中に示した

図. 各呼吸器ウイルスの流行状況 (2018~2021年)

染した小児およびSARS-CoV-2と接触した小児は本研究から除外した。

結果

研究期間中に気道症状を呈した入院患者は1,165人であり、月齢の中央値は18か月(四分位範囲10-37か月)、ウイルスを同定できた検体は75.3%であった。1か月当たりの気道症状を呈した入院患者が最も少ない年は2020年の14.9人／月で、入院患者数が最も多い2019年の32.1人／月の半分以下であった。さらにSARS-CoV-2の流行が始まった2020年のウイルス検出率(66.5%, 119/179)とウイルスの重複検出率(16.2%, 29/179)も他の年と比較して低かった(表2)。

流行状況については、2020年4月以降各ウイルスの検出数は大幅に減少した。特に2020年4月~2021年

4月までRSVとHPIV、HMPV、Fluはほとんど検出されなかった。RSVとHPIVは2021年夏に再流行し、入院数も増加したが、HMPVとFluは2021年12月までほとんど検出されなかった。その一方でHRV、HADV、HBoVの検出数は減ったものの、2020年4月~2021年4月にも一定数が検出された(図)。

考察

本研究では、SARS-CoV-2流行後の呼吸器感染をともなった入院患者の減少と、呼吸器ウイルスの流行動向の変化を明らかにした。2020年4月にSARS-CoV-2流行抑制のために緊急事態宣言が出され、休校や在宅勤務の推奨などにより、ヒト同士の接触が大幅に減少した。幼稚園や保育園は休園しなかったが、小児科の外来受診者数は著しく減少した³⁾。さらに換気やアルコール

消毒などの感染防止対策の徹底や、軽い感冒症状があった場合には登園を控えるなどの行動意識の変化により児の感染機会が減少し、非SARS-CoV-2呼吸器ウイルスの重複感染減少に影響したと考えられる。呼吸器感染症だけでなく、SARS-CoV-2流行以後に感染性胃腸炎の流行も抑制されたことが報告されている¹⁾。

本研究期間中の2021年5月以降にRSVとHPIVが再流行した。これらのウイルスの再流行は、地域社会における行動の緩和と集団の感受性の蓄積が要因と考えられる¹²⁾。そのため、2020年4月以後ほとんど検出されなかったHMPVやFluについても、これから再流行する可能性があり、注意が必要である。一方、HRV、HAdV、HBoVも検出数は減少したが、SARS-CoV-2の流行後も一定数が検出された。SARS-CoV-2流行後にHRV検出数が増加したことについては他地域からも報告されている¹³⁾。これらのウイルスはノンエンベロープ型であり、アルコールに対する感受性が低いいため、他のエンベロープウイルスよりも予防効果が低かったと考えられる¹⁴⁾。さらにHRV感染症についてはサージカルマスクの予防効果が、FluとHCoVよりも低いことが報告されている¹⁵⁾。

以上のようにSARS-CoV-2パンデミック発生後、呼吸器症状を呈する小児入院患者数は減少し、エンベロープの有無など各ウイルスの特性もあり、その検出状況は変化した。2020年4月以後ほとんど検出されていないHMPVやFluも含め、今後も福島県の呼吸器ウイルス感染症の疫学調査を注視していく必要がある。

参考文献

- 1) Fukuda Y, *et al.*, *J Infect Chemother* 27: 1639-1647, 2021
- 2) Groves HE, *et al.*, *Lancet Reg Health Am* 1: 100015, 2021
- 3) Shichijo K, *et al.*, *PLOS ONE* 16: e0258478, 2021
- 4) Wang L, *et al.*, *J Virol Methods* 271: 113676, 2019
- 5) 国立感染研究所, *インフルエンザ診断マニュアル* (第4版)
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/influenza20190116.pdf>
- 6) Kaida A, *et al.*, *Jpn J Infect Dis* 67: 469-475, 2014
- 7) Kaida A, *et al.*, *Jpn J Infect Dis* 61: 461-464, 2008
- 8) Van De Pol AC, *et al.*, *J Clin Microbiol* 45: 2260-2262, 2007
- 9) Do DH, *et al.*, *J Mol Diagnostics* 12: 102-108, 2010
- 10) Wong S, *et al.*, *J Med Virol* 80: 856-865, 2008
- 11) Kaida A, *et al.*, 54: 276-281, 2010
- 12) Saravanos GL, *et al.*, *Pediatrics* 149: e2021053537, 2022
- 13) Takashita E, *et al.*, *Influenza Other Respir Viruses* 15: 488-494, 2021
- 14) Savolainen-Kopra C, *et al.*, *J Med Virol* 84: 543-

547, 2012

- 15) Leung NHL *et al.*, *Nat Med* 26: 676-680, 2020

福島県立医科大学

小児科学講座

久米庸平 橋本浩一 細矢光亮

<特集関連情報>

RSウイルスグローバルサーベイランスにおける検査法について (2022年)

背景

本誌2018年12月号に寄稿したように、2015年当時、世界保健機関 (WHO) は近い将来のRSウイルスワクチン承認に備え、ワクチン効果を測るためのグローバルサーベイランス整備に関する議論を始めた¹⁾。グローバルサーベイランスでは、RSウイルスの検出はリアルタイムRT-PCR法によるとされ、米国疾病予防管理センター (CDC) で開発された検査法が推奨された。

米国CDCのPan-RSVアッセイ検証の経緯

2016~2018年で行われた1st phase (1期) パイロットサーベイランスで採用されていたのは、2010年に報告された米国CDCが開発したPan-RSVアッセイであった²⁾。当時国内では標準化されたリアルタイムRT-PCR法による検出プロトコルが存在していなかったため、グローバルサーベイランスで推奨された本法について、2017~2019 (平成29~31) 年の日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班 (国内ならびにグローバルサーベイランスのためのRSウイルス感染症に関する検査システムの開発研究, 代表: 竹田 誠) において、プロトコルの国内標準化, 検体を用いた評価が行われ, 現行のヒトオルソニューモウイルス (RSウイルス) 病原体検出マニュアル2.0に掲載した (<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/RSVirus20200612.pdf>)。

Pan-RSVアッセイはマトリックス (M) タンパク質領域を標的とし, 1組のプライマー・プローブセットによりサブグループA, B両方のサブグループを検出する (次ページ図)。そのためA, Bそれぞれを別のウェルで検出する検出系と比較すれば, 大量の不明検体から検出を行う場合などではコストや労力の面で利点がある。しかし参考論文²⁾では, サブグループ (型別) にfusion (F) タンパク質遺伝子領域の塩基配列解析を要求しており, そのために別の労力が必要になっていた。サンガー法で塩基配列を解読するためには, テンプレートになる増幅産物をRT-PCRを行って得る必要がある。Fタンパク質遺伝子やattachment glycoprotein (G) タンパク質遺伝子領域の塩基配列の一部を解読することで遺伝子型解析など, 分子疫学的解析が行える利点はあるが, リアルタイムRT-PCR法とコンベンショナルRT-PCR法では検出感度に差があるため, リ

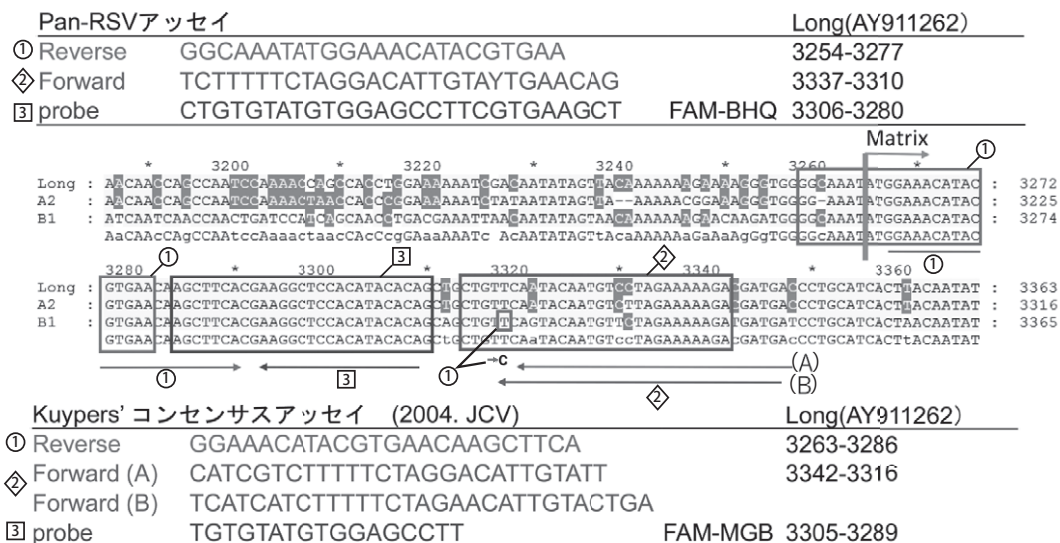


図. Pan-RSV アッセイおよびKuyperのコンセンサスアッセイ標的配列

表. Pan-RSV アッセイのプライマー・プローブ配列におけるミスマッチ (サブグループB)

プライマー・プローブの方向	Reverse (5'→3')	Probe (5'→3')	Forward (5'→3')
プライマー・プローブ配列	GGCAAATATGGAAACATACGTGAA	CTGTGTATGTGGAGCCTTCGTGAAGCT	TCTTTTTCTAGGACATTGTAYTGAACAG
		complementary sequence (3'←5')	complementary sequence (3'←5')
プラス鎖の塩基配列	GGCAAATATGGAAACATACGTGAA	AGCTTCACGAAGGCTCCACATACACAG	CTGTTCCARTACAATGTCTAGAAAAAGA
2015年まで	ミスマッチ無し	ミスマッチ無し	CTGTTCCAGTACAATGTCTAGAAAAAGA
2016年以降に見られるパターン①	ミスマッチ無し	ミスマッチ無し	CTGTTCCAGTACAATGTCTAGAAAAAGA
2016年以降に見られるパターン②	ミスマッチ無し	AGCTTCACGAAGGCTCCACACAACAG	CTGTTCCAGTACAATGTCTAGAAAAAGA

アルタイムRT-PCR法で陽性だが型別が困難というパターンがみられることが想定できた。したがって検出感度が同程度のリアルタイムRT-PCR法を用いるほうが簡便と考えられ、検出領域がほぼ重複しているKuyperのコンセンサスアッセイ³⁾を用いて型別する方法を検出マニュアルに記載している。コンセンサスアッセイで設定されているA, Bそれぞれのreverseプライマー〔RSウイルスは(-)鎖RNAウイルスのため、本来はforwardである〕を分けて使い、反応を半量で行うことで安価に型別を行うことができていた。なお、Kuyperの論文には型別用のdual probe法が掲載されている。サブグループA, Bそれぞれに特異的な蛍光プローブが2種必要で、それぞれのフィルターを備えた検出器も必要となるが、dual probe法により1ウェルで検出と型別を行えるほうが確かに簡便である。しかし「グローバルサーベイランスで正式採用された標準法を国内での標準アッセイとする」ことが第一の目的であったため、米国CDCのPan-RSVアッセイの運用法を検討してきたという経緯がある。

Pan-RSVアッセイの問題点

2020~2022 (令和2~4)年のAMED研究班〔インフルエンザ監視・応答システム (GISRS) と連携した国内RSウイルスサーベイランスシステムの構築と重

症化メカニズムの病態解明, 代表: 河島尚志〕において、Pan-RSVアッセイの実践的応用性について評価を行っていた。評価中にKuyperのコンセンサスアッセイによる型別が困難な検体が出現していることに気付き、標的配列の解析を行った(表)。先の研究班では、2015年以前の検体を用いて型別のための検証を行った。しかしサブグループBのウイルスについて、2016年以降にプローブに1-3カ所のミスマッチ、またはforwardプライマーの5'末端側から24番目の塩基にA→Gへのミスマッチがみられるパターンが出現し、このforwardプライマーのミスマッチは2018年以降ではほとんどの検体で見られることが判明した。このミスマッチはforwardプライマーの3'末端から数えると5番目の塩基であるが、検出感度への影響はないことがわかっている。しかしKuyperのコンセンサスアッセイのサブグループB用forwardプライマーのちょうど3'末端に当たり、型別が正常に行えなくなっていることが判明した。近年国内で流行しているサブグループBのウイルスは、Gタンパク質による遺伝子型ではBA9が主流であると報告されており^{5,6)}、我々が調べる限りでもBA9-Iである。BA9は遅くとも2006年頃から国内で見られるようになっていたが⁷⁻⁹⁾、BA9内でもMタンパク質でバリエーションが発生し

ていたことが示唆される。分子疫学解析とは別に、リアルタイム RT-PCR 検査系の標的配列についても経時的に解析していくことの重要性が示された。

今後の対応について

2019年から始まっている2nd phase (2期)パイロットサーベイランスでは、結局のところPan-RSVアッセイに加えてオーストラリアのVictorian Infectious Diseases Reference Laboratory (VIDRL)で開発されたduplexアッセイ、米国CDCによる検査パネルが利用可能とされている⁴⁾。VIDRLの検出法はSensiFast Probe Lo-ROX One-Step kitあるいはTaqMan Fast Virus 1-Step Master Mixを使用することになっている。一方、米国CDCから報告されているduplexアッセイ¹⁰⁾はAgPath-ID One-Step RT-PCR Reagentsで動作する。したがってSARS-CoV-2やインフルエンザ検出法¹¹⁾とのハーモナイズが可能であり、インフルエンザ様疾患 (ILI) サーベイランス等において同じプレートで検出を行うことを想定し、米国CDCのduplexアッセイを念頭においた病原体検出マニュアルの改訂を急いでいる。

参考文献

- 1) WHO, WHO Informal Consultation on Surveillance of RSV on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) Platform, Meeting report [https://www.who.int/publications/i/item/who-informal-consultation-on-surveillance-of-rsv-on-the-global-influenza-surveillance-and-response-system-\(gisrs\)-platform](https://www.who.int/publications/i/item/who-informal-consultation-on-surveillance-of-rsv-on-the-global-influenza-surveillance-and-response-system-(gisrs)-platform) (accessed on 27 January)
- 2) Fry AM, *et al.*, PLOS ONE, 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0015098
- 3) Kuypers J, *et al.*, J Clin Virol 31: 123-129, 2004, doi: 10.1016/j.jcv.2004.03.018
- 4) WHO, WHO STRATEGY FOR GLOBAL RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS SURVEILLANCE PROJECT BASED ON THE INFLUENZA PLATFORM <https://www.who.int/publications/i/item/who-strategy-for-global-respiratory-syncytial-virus-surveillance-project-based-on-the-influenza-platform> (accessed on 14 February 2022)
- 5) 糟谷 文ら, IASR 42: 261-263, 2021
- 6) 江川和孝ら, IASR 42: 195-197, 2021
- 7) 池田周平ら, IASR 39: 102-103, 2018
- 8) Hibino A, *et al.*, PLOS ONE 13, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0192085
- 9) Dapat IC, *et al.*, Journal of Clinical Microbiology 48: 3423-3427, 2010, doi: 10.1128/JCM.00646-10
- 10) Wang L, *et al.*, J Virol Methods 271, 2019, doi: 10.1016/j.jviromet.2019.113676
- 11) 国立感染症研究所, インフルエンザ診断マニュアル (第4版)

<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/influenza20190116.pdf> (accessed on 3 March 2022)

国立感染症研究所

ウイルス第三部第五室

白戸憲也

<特集関連情報>

呼吸器系ウイルス感染症のグローバルサーベイランスについて

パンデミックといえば「インフルエンザウイルス」と多くの人が考えていたと思われるが、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) によるパンデミックの発生により、インフルエンザウイルスだけが流行を引き起こす拡がりやすさを持つという訳ではなく、過去の2つのコロナウイルス〔重症急性呼吸器症候群ウイルス (SARS-CoV) および中東呼吸器症候群ウイルス (MERS-CoV)〕の事例も考えあわせると、いわゆる「呼吸器系ウイルス」は拡がりやすいということを再認識させられた。「呼吸器系ウイルス」と一括りにいっても種々のウイルスが含まれ、また年齢・健康状態等によって症状が異なるが、特に感染者が多かったり、重症化を引き起こしたりするウイルスについては流行状況を把握することが望ましい。そのためにサーベイランス (調査・監視) が実施される。

インフルエンザウイルスのグローバルサーベイランス

国内では、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)に基づいて様々な病原体のサーベイランスが実施されている。その中で、呼吸器系ウイルスの代表としては、例年、感染者が非常に多く、小児では脳症を、高齢者では細菌の二次感染からの肺炎を、基礎疾患を持つ方では疾患の憎悪や肺炎を引き起こすことがある、季節性インフルエンザウイルスが挙げられる。季節性インフルエンザウイルスは、日本だけで検出される訳ではなく、一年中世界のどこかで必ず検出されており、またその感染者の多さから社会的・経済的影響も大きい。また、インフルエンザウイルスは歴史的にみてもパンデミックを起こす可能性が高い。そのため、インフルエンザウイルス (季節性インフルエンザウイルスおよび動物由来インフルエンザウイルス) については、その監視を目的とした国際的なネットワークが構築されている。このネットワークはGlobal Influenza Surveillance and Response System (GISRS)¹⁾と呼ばれ、世界保健機関 (WHO) が中心となり1952年に誕生した。2022年は誕生から70周年を迎え、3月現在、127の国や地域 (Member States) の参加で成り立っている²⁾。このネットワークは、以下の機関から構成されている。

・WHO協力センター (WHO Collaborating Centres: WHO CC): 国立感染症研究所 (感染研) を含む7機関

・WHO 基幹規制機関 (WHO Essential Regulatory Laboratories: WHO ERL) : 感染研を含む4機関

・WHO H5レファレンス機関 (H5 Reference Laboratories) : 感染研を含む13機関

・WHO ナショナルインフルエンザセンター (WHO National Influenza Centres: NIC) : GISRSに参加している127のMember Statesにある148の調査・研究機関

どの機関もWHOの審査・承認を経てGISRSに参加している。GISRSによるサーベイランスの要はNICであり、いわゆるインフルエンザ様症状 (influenza-like illness: ILI) を呈する患者由来の検体を収集し、インフルエンザウイルスの検査 (陰性/陽性および型、あるいは亜型・系統の同定) を実施している。SARS-CoV-2によるパンデミック前には、年間平均約300-400万検体が検査されていた。検査結果は、基本的に毎週WHOのデータベース (FluNet: <https://www.who.int/tools/flunet>) に報告することになっているため、比較的タイムリーに流行状況を知ることができる。また、FluNetは公開されているため、web経由で誰でも世界のインフルエンザウイルスの流行状況を把握することができる。さらに、陽性検体の一部はWHO CCに提供され、WHO CCにおいてウイルス分離、分離ウイルスの性状解析が行われている。NICによってはウイルス分離を実施している機関もあり、分離ウイルスがWHO CCへ提供され、性状解析が行われている。性状解析結果は、インフルエンザワクチンの選定に大変重要な情報となっている。

他の呼吸器感染症ウイルスのグローバルサーベイランス

上述のように、インフルエンザウイルスについては、世界規模で行われている系統的なサーベイランスネットワークGISRSが構築されているが、他の呼吸器系ウイルス感染症についてはまだ存在していない。そのためWHOは、GISRSを活用して、インフルエンザウイルスだけでなく、他の呼吸器感染症ウイルスのグローバルサーベイランスを実施しようとしている。「GISRSの要はNIC」と前述したが、このサーベイランスにおいてもNICの働きが重要となっている。NICの検査担当部署は、多くの場合インフルエンザウイルス以外の呼吸器系ウイルスも担当していることが背景にある。実際のところ、パイロット的ではあるが、2015年からrespiratory syncytial virus (RSウイルス) について、グローバルサーベイランスを開始した³⁻⁵⁾。また、SARS-CoV-2のパンデミックを受けて、WHOは各国政府に向けてGISRSを利用したSARS-CoV-2の検査も実施するように緊急的に呼びかけ、サーベイランスを開始した^{6,7)}。ただ、RSウイルスについてはパイロット運用であること、SARS-CoV-2については緊急的な対応であることから、インフルエンザウイルスと同様の国際的なサーベイランスの運用を目指すた

めに、「GISRS plus」という枠組みを構築しようとしている⁸⁾。「GISRS plus」は、インフルエンザウイルスサーベイランスを基本・中心として、今後も流行し続けるであろうSARS-CoV-2を加え、RSウイルスや新たに流行するかもしれない「ウイルスX」が加わることを前提に、現在、インフルエンザウイルスを含めた呼吸器系ウイルス感染症の専門家を交えて協議が進められているところである。日本においても、系統的なアプローチで対象病原体の選定を行い、陽性数だけでなく検査数 (陰性数+陽性数) も把握できるようなシステムの構築が必要である。

SARS-CoV-2のパンデミックにより、これまでの検査による陰性・陽性確定だけでなく、次世代シーケンスの技術発展もあり、ゲノムサーベイランスが急速に進んだ。WHOはNICにも可能な限りゲノム解析を呼び掛けており、GISRS plusにもゲノムサーベイランスを組み込む予定にしている。今後の感染症グローバルサーベイランスでは、世界のどこで、どのような遺伝子 (遺伝子変異) を持つ病原体が流行しているかを短時間に把握できるようになり、国際協力を通して、より迅速な対応・対策が取れるようになると思われる。

参考文献

- 1) Global Influenza Surveillance and Response System
<https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>
- 2) GISRS 70th Anniversary
<https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system/gisrs-70th-anniversary> (2022年3月アクセス)
- 3) WHO Strategy for global respiratory syncytial virus surveillance project based on the influenza platform
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/rsv-surveillance/who-rsv-surveillance-strategy-phase-26mar2021.-final.pdf?sfvrsn=d8b1c36a_9
- 4) Respiratory Syncytial Virus Surveillance
<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/global-respiratory-syncytial-virus-surveillance> (2022年3月アクセス)
- 5) Broor S, *et al.*, Influenza Other Respir Viruses 14: 622-629, 2020
- 6) Operational considerations for COVID-19 surveillance using GISRS: interim guidance
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331589/WHO-2019-nCoV-Leveraging_GISRS-2020.1-eng.pdf
- 7) Maintaining surveillance of influenza and monitoring SARS-CoV-2 - adapting Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) and

sentinel systems during the COVID-19 pandemic:
Interim guidance

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336689/WHO-2019-nCoV-Adapting_GISRS-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- 8) End-to-end integration of SARS-CoV-2 and influenza sentinel surveillance: Revised interim guidance

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351409/WHO-2019-nCoV-Integrated-sentinel-surveillance-2022.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

国立感染症研究所

インフルエンザ・呼吸器系ウイルス
研究センター

渡邊真治 長谷川秀樹

<特集関連情報>

RSウイルスワクチン開発の現状 (2022年)

背景

本誌2018年12月号に寄稿したように、2015年当時、世界保健機関 (WHO) は近い将来のRSウイルスワクチン承認に備え、ワクチン効果を測るためのグローバルサーベイランス整備に関する議論を始めた¹⁾。しかし2022年に至ってもRSウイルス感染症に対して認可されたワクチンはない。

RSウイルスワクチン開発の現状

グローバルサーベイランスの議論が開始された当時、最有力であったのはノババックス社の母子免疫用ワクチン (ResVax) であった。妊娠28~36週の妊婦にワクチンを接種し、移行抗体および授乳を通して乳幼児のRSウイルス感染症を防ぐことを目的としていた。本ワクチンはバキュロウイルス発現系とsf9細胞を用いて、構造変化を抑制する変異を導入し、pre-fusion formを保ったfusion (F) タンパク質を発現させ、ポリソルベート80を核として3量体で周囲を覆ったものである。いわゆるサブユニットワクチンであるが、粒子サイズが40~60nmであり、ノババックス社ではナノパーティクルワクチンと呼称している²⁾。第III相試験では4,600名ほどの登録された妊婦の間で試験が行われたが、ワクチン効果は下気道感染については39.4%、低酸素症をともなう下気道感染については48.3%、下気道感染による入院については44.4%であり、成功基準 (60%) を満たさなかった³⁾。本試験で用いられたワクチンにはアルミニウムアジュバントが用いられていた。一方で、昨今承認された同社の新型コロナウイルスワクチン (NVX-CoV2373, 商品名Nuvaxovidヌバキソビッド)⁴⁾ および第III相試験中の高齢者用のインフルエンザワクチン (Nano-Flu)⁵⁾ では、Matrix-M⁶⁾ というサポニン由来のアジュバントが使用されており、両

者の混合ワクチンについても第I / II相臨床試験が進められている。RSウイルスでもMatrix-Mを用いた高齢者用ワクチンで第II相試験が行われており、アジュバントや容量を変更したワクチンを用いた試験が進められている。

現在のRSウイルスワクチンの開発状況については、非営利団体のPATHによってまとめられている⁷⁾。グラクソスミスクライン (GSK) 社 [GSK3844766A (高齢者用) / GSK3888550A (母子免疫用)], ファイザー社 [RSVpreF (高齢者用 / 母子免疫用)] のサブユニットワクチン、およびヤンセンファーマ社 [Ad26.RSV.preF (高齢者用)] のアデノウイルスベクターワクチンが第III相試験に入っている。これらのワクチンはいずれもpre-fusion formのFタンパク質を抗原としており、2022年中に第III相試験の結果が得られるといわれている。GSK社のワクチンはチャイニーズハムスターのCHO細胞で作製される。また国内ですでに承認済みである帯状疱疹ワクチン (シングリックス) と同剤型であり、同じくAS01⁸⁾ をアジュバントとしている。ヤンセンファーマ社のアデノウイルスベクターワクチンは海外で緊急使用許可されている新型コロナウイルスワクチン (国内では承認申請中) と同剤型であり、ヒトアデノウイルス26をベクターとして用いている。同ベクターはアデノウイルスの複製に必要な初期タンパク質であるE1およびE3領域の一部を欠損させ、これらのタンパク質が外部から供給されない限りは複製できない。したがってアデノウイルスでトランスフォームしている細胞を用いることが必要で、本ワクチンではアデノウイルス5型 (Ad5) のE1領域でトランスフォームしているPer.C6細胞が用いられる。そのためベクター上のE4-6遺伝子をAd5型へ入れ替えている。これらのうち国内で臨床試験が進行しているものもあり、進展が待たれる。

RSウイルスに対するワクチン開発の遅れの原因として、開発ガイドラインの不備が挙げられており、WHOにおいて品質管理方法、前臨床試験、臨床試験における評価項目を網羅した開発ガイドラインについて議論が進められ、WHO Technical Report Series 1024号に掲載された⁹⁾ (当職も制定に参加している)。一方で、ガイドライン制定時には当時開発中のすべての剤型 (生・不活化、サブユニット、ベクターワクチンなど) が網羅されていたが、核酸ワクチンは想定されていなかった。現在、モデルナの高齢者用mRNAワクチン (mRNA-1345) が臨床試験に入っている。これらの新規剤型についてのガイドラインは改訂時に議論して追加していくとされている。さらに開発中のワクチン効果、主に誘導された中和抗体価の測定値を異なる試験でも比較できるようにするために、国際単位表示の標準抗血清 (16-284) も制定された。本抗血清はNational Institute for Biological Standards and

Control (NIBSC) から分与されている (https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid=16/284)。抗原などのさらなる標準品の必要性について議論するため、WHOによって2020年3月に会議が計画されていたが、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の発生により延期され、開催されずに今に至っている。

開発ガイドライン制定時、特にベクターワクチンなどの新規剤型については慎重な議論が出ていたが、新型コロナウイルスとして核酸ワクチン、ベクターワクチンと、新たな剤型のワクチンが次々と承認され、RSウイルスワクチン開発にとっても追い風となっている。一方で、現在臨床試験が進行しているものは試験が設定しやすい高齢者用が多く、小児用ワクチンの開発が進んでいないことは問題である。現在承認されているパリビズマブが唯一予防的に使用されているのみであるが、モノクローナル抗体製剤パリビズマブについては、半減期延長型の改良型であるアストラゼネカ & サノフィ社の MEDI8897 (nirsevimab ニルセビマブ) の臨床試験が進んでおり、承認が待望されている。

参考文献

- 1) World Health Organization (WHO), Global Influenza Programme (GIP) 2015, WHO Informal Consultation on Surveillance of RSV on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) Platform, Meeting report
[https://www.who.int/publications/i/item/who-informal-consultation-on-surveillance-of-rsv-on-the-global-influenza-surveillance-and-response-system-\(gisrs\)-platform](https://www.who.int/publications/i/item/who-informal-consultation-on-surveillance-of-rsv-on-the-global-influenza-surveillance-and-response-system-(gisrs)-platform) (accessed 27 January 2022)
- 2) Gilbert BE, *et al.*, Vaccine 36: 8069–8078, 2018
- 3) Madhi SA, *et al.*, N Engl J Med 383: 426–439, 2020
- 4) Heath PT, *et al.*, N Engl J Med 385: 1172–1183, 2021
- 5) Shinde V, *et al.*, Lancet Infect Dis 22: 73–84, 2022
- 6) Magnusson SE, *et al.*, Immunol Res 66: 224–233, 2018
- 7) PATH, RSV Vaccine and mAb Snapshot, September 2021
<https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/> (accessed 25 January 2022)
- 8) Didierlaurent AM, *et al.*, Expert Rev Vaccines 16: 55–63, 2017
- 9) World Health Organization (WHO), Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines, Annex 2, TRS No 1024, 2020
<https://www.who.int/publications/m/item/respiratory-syncytial-virus-vaccines-annex-2-trs-no-1024> (accessed 24 January 2022)

国立感染症研究所
ウイルス第三部第五室
白戸憲也

<速報>

広島県における新型コロナウイルス感染症の重症例・死亡例に関する実地疫学調査, 2022年1月

(web版速報掲載日: 2022年3月16日)

広島県では2021年12月末より新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 症例が増加し、2022年1月下旬に1週間の新規症例報告者数が人口10万当たり300を超えた。さらに、重症例・死亡例の報告数も増加した。また、それまでの流行株であるB.1.617.2系統の変異株 (デルタ株) からB.1.1.529系統の変異株 (オミクロン株) への急速な置き換わりも確認され、1月4日時点では、県内で実施されたL452R変異判定PCR検査におけるL452 [L452R変異陰性 (オミクロン株)] と判定された検体の割合は、約8割であった。本調査は、オミクロン株流行にともなう広島県のCOVID-19重症例・死亡例の全体像を把握することを目的に実施した。

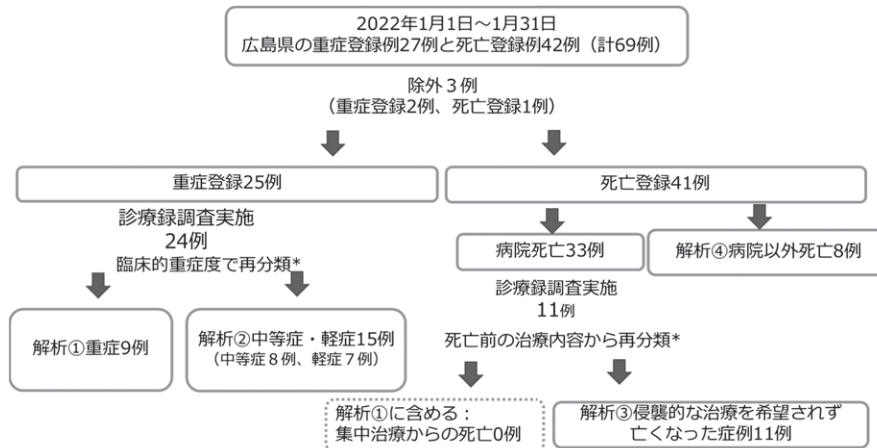
症例の分類

対象症例は、2022年1月1～31日に広島県が公表したCOVID-19による重症病床入院例 (以下、重症登録例という) および死因にかかわらず新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に感染していた死亡例 (以下、死亡登録例という) とした。ゲノム解析でデルタ株もしくは変異株PCR検査でL452R変異陽性と判明した症例を除き、重症登録例について「新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第6.2版」¹⁾ の重症度に基づき、①重症例 (上記重症登録例と区別するため、以下、重症例という) と、②中等症例/軽症例に分類した。また、死亡登録例は病院での死亡例 (以下、病院死亡例という) と、④病院以外での死亡例 (以下、病院以外死亡例という) に分類した。病院死亡例については、①に含める集中治療からの死亡例と、③侵襲的な治療を希望されず亡くなった症例、に分類した。

情報は、広島県内各保健所が実施した積極的疫学調査等の情報、ゲノム解析結果を含む広島県から共有された情報、重症登録例・死亡登録例が入院していた病院のうち8病院の協力を得て診療録・医師等職員から共有された情報 (2月1～4日訪問)、新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム (HER-SYS) より得られた情報、を用いた。

結果

広島県の対象期間内の重症登録例は27例、死亡登録例は42例 (計69例) であった。これら69例のうち7例でゲノム解析または変異株判定PCR検査の結果が確認され、デルタ株またはL452R変異陽性例が3例、オミクロン株またはL452R変異陰性例が4例であった。デルタ株またはL452R変異陽性例3例を除いた重症登録例25例、死亡登録例41例 (計66例) を解析の対象とした。重症登録例のうち24例の診療録調査



*調査日時点の情報に基づき「新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第6.2版」の重症度により分類

図. 調査のフロー

を実施し、①重症例9例と、②中等症例／軽症例15例、に分類した。死亡登録例41例を、④病院以外死亡例8例と病院死亡例33例に分類し、病院死亡例のうち11例の診療録調査を実施し、①集中治療からの死亡例0例と、③侵襲的な治療を希望されず死亡した病院死亡例11例に分類した(図)。

解析①重症例9例: 年齢中央値(範囲)は70(7-86)歳、全員男性であった。また、全症例に基礎疾患や既知の重症化リスク因子があった〔高血圧症5例、脳血管疾患3例、肥満(BMI 25以上)3例、糖尿病2例、気管支喘息2例等、重複あり〕。ワクチン接種歴は2回4例(44%)、1回1例(11%)、未接種4例(44%)、うち1例は小児)、人工呼吸器管理9例〔発症から人工呼吸器管理開始までの日数中央値(範囲):4(1-16)日〕、体外式模型人工肺(ECMO)0例、腎代替療法0例であった。病態は、COVID-19による重症肺炎3例(うち2例はL452R変異陰性、1例は未検査)、COVID-19と誤嚥性肺炎の合併1例、COVID-19による肺炎以外の理由で人工呼吸器管理がなされた症例(喀痰による気道閉塞等)2例、COVID-19との関連が明らかでない肺炎以外の主病態により集中治療室で治療された症例が3例(熱性痙攣1例、脳出血1例、たこつば心筋症または心筋炎の疑い1例)であった。COVID-19による重症肺炎の3例全員がワクチン未接種であった。なお調査時点で8例は入院中であった。

解析②重症例として登録されていた中等症例／軽症例15例: 年齢中央値(範囲)は70(37-94)歳、男性10例、女性5例であった。全症例にワクチン2回の接種歴があった。重症登録されていた理由は、重症病床を利用したためであり、その理由は、基礎疾患やリスク因子によりCOVID-19の重症化の懸念があったこと、透析対応の可能な病床が重症病床しかなかったこと、重症例に付き添った軽症例等であった。

解析③侵襲的な治療を希望されず亡くなった病院死亡例11例: 年齢中央値(範囲)は85(77-100)歳、男

性5例、女性6例であった。入院前の日常生活動作(ADL)は全介助5例(45%)、部分介助3例(27%)、自立2例(18%)、不明1例(9%)。基礎疾患は、あり10例(91%)、不明1例(9%)であった。ワクチン接種歴は2回7例(64%)、1回1例(9%)、未接種2例(18%)、不明1例(9%)であった。発症日から入院までの日数の中央値(範囲)は2(0-9)日であった(ただし2例については病院での感染であったため診断日で代用した)。また、気管挿管や気管切開による人工呼吸器管理は行われなかったものの、9例(82%)で抗ウイルス薬や中和抗体薬の投与を受けていた。推定感染場所は、病院・施設8例(73%)、不明3例(27%)であった。なお、全例の診療録において、本人もしくは家族が侵襲的な治療を希望されなかった旨の記載があった。

解析④病院以外死亡例8例: 年齢中央値(範囲)は85(71-98)歳、性別は男性5例、女性3例であった。基礎疾患は、あり6例(75%)、不明2例(25%)であった。ワクチン接種歴は2回6例(75%)、不明2例(25%)であった。

考 察

HER-SYSによると、広島県の2021年12月18日～2022年1月31日(診断日)の症例数は30,035例(2022年2月10日時点)であった。2022年1月1～31日に県が公表した重症・死亡登録例のうち、人工呼吸器管理等の集中治療を受けていた症例は9例であった。本調査は、調査対象期間(1月1～31日)と調査日とが近接しているため、重症例数を過小評価している可能性があるものの、オミクロン株による感染者数が増加した場合の医療計画の策定の一助となるかもしれない。また、集中治療を要したCOVID-19による重症肺炎症例3例は全員ワクチン未接種であったことから、新型コロナワクチン接種はオミクロン株感染例の重症化予防に対しても重要である可能性が示唆された。

図に示すように、死亡登録例(41例)のうち、診療録

調査を実施できたのは11例、できなかったのは22例であるが、年齢分布は同様であり、前者および後者の年齢中央値(範囲)は85(77-100)歳、88(76-100)歳であった。診療録調査が実施できた病院死亡例において集中治療を経て亡くなった症例はなく、全例が人工呼吸器管理等の侵襲的治療を希望されず亡くなっていた。多くが高齢でADLが低く、基礎疾患を有していた。

本調査から、オミクロン株感染例についても、事前のワクチン接種により重症化予防につながる可能性が示唆された。また、高齢者施設クラスターの中から複数の死亡者が発生していることから、通常時から高齢者施設職員の教育訓練等の感染管理対策を強化すること、クラスター発生後の外部専門家による支援体制を充実させること、が重要であると考えられた。

なお、今回の調査では、侵襲的な治療を希望されなかった方々の基礎疾患、治療歴等の背景については分析していない。また、クラスター発生高齢者施設におけるCOVID-19流行以前の通常時の死亡については調査していない。

謝辞：本調査にご協力いただいた広島県内各自治体の皆様および各医療関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第6.2版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000888608.pdf>
 広島県健康福祉局
 岡田史恵 上田健太 渡部 滋
 平中 純 木下栄作
 広島県感染症・疾病管理センター
 (ひろしまCDC)
 西川英樹 桑原正雄
 広島県保健環境センター
 有吉邦江
 国立感染症研究所
 実地疫学専門家養成コース (FETP)
 田畑早季子
 FETP修了生
 田淵文子
 実地疫学研究センター
 福住宗久 土橋酉紀 砂川富正

<国内情報>

*Kudoa iwatai*が原因と疑われる有症事例の背景と啓発の必要性について

はじめに

Kudoa iwatai (*K. iwatai*) は、寄生した魚の身に、目視できる大きさのシストを形成するクドア属の粘液胞子虫である。当市で発生した、当該寄生虫が原因と疑われる3件の有症事例から、事案発生の背景と再発防止策について検討する。

調査結果

事例の概要を表1に示す。

(1) 発症状況

患者の発症状況を次ページ表2に示す。下痢が最も共通する症状であったが、吐き気も半数以上の患者にみられた。事例3は、症状が比較的重く、回復に数日を要した患者もおり、一過性とはいえなかった。

(2) 原因食品

事例1の原因食品は、「スズキの寿司」と推定された。従事者は、魚の仕込みの際に、身にシストがあることを認識していた。取り除いたと証言したが、残品をみると、直径1-2mmの大小不同のシストが散在しており(次ページ図-1)、完全に除去できていなかった可能性がある。

事例2は「スズキのカルパッチョ」、事例3は「サワラの寿司」が原因と考えられた。従事者らは、シストに気づいていなかった。事例2は残品がなかったが、患者が撮影した料理の写真を観察すると、魚の身にシスト様の斑点が確認できた(次ページ図-2)。事例3の残品には、約1mmのシストが確認できた(次ページ図-3)。事例2、3も、シストを含む食品が提供されたと考えられる。

(3) 検査結果

いずれの事例でも、複数の患者便から*K. iwatai*の遺伝子が検出され、事例1、3のシストは*K. iwatai*であると同定された。シスト1個あたりの胞子数は、事例1は 5.3×10^6 個、事例3は 6.1×10^5 個であった。また、事例3で、シストを含まない部位の魚の身から平均 3.1×10^5 個/gの胞子が検出された。なお、遺伝子検査は、「患者便からの*Kudoa septempunctata*遺

表1. 事例の概要

事例No.	発生年月	施設	有症者/喫食者 (グループ数)	魚種 (メニュー)	残品		患者便 ^{*1}
					顕微鏡 ^{*1}	顕微鏡 ^{*2}	陽性/検査数
1	2016(平成28)年 12月	寿司屋	13/16 (2グループ)	スズキ (寿司)	+	+	4/7
2	2020(令和2)年 7月	創作料理レストラン	6/15 (2グループ)	スズキ (カルパッチョ)	残品なし		2/6
3	2021(令和3)年 12月	和食料理屋	20/29 (2グループ)	サワラ (寿司)	+	+	8/11

^{*1}「患者便からの*Kudoa septempunctata*遺伝子検出法」に準じた*Kudoa iwatai* 18S rDNAを標的としたリアルタイムPCR法

^{*2}「*Kudoa septempunctata*の検査法について」に準じた顕微鏡検査を実施した

伝子検出法」に準じた *Kudoa iwatai* 18S rDNA を標的としたリアルタイムPCR法により実施し、顕微鏡検査は、「*Kudoa septempunctata* の検査法について」に準じて実施した。

考 察

当市の事例は、有症事例の最大の要因が「従事者がシストを見逃す」ことであることを示唆する。事例1では、気づきながら提供を止めず、事例2、3では、魚の目利きが確かな経験豊富な従事者が、鮮度や身質

に関しては十分に見ていながら、シストは見落としていた。当市が2021(令和3)年2~6月に実施したアンケート調査では、魚介類販売業者34人のうち、「シストを見たことがある」と回答した者が19人(56%)であったが、「病原性を有する可能性」を知っていた者はわずか2人(6%)であった。このことから、*K. iwatai* が「危害要因として認識されていないこと」が、シストが見逃される背景にあることがうかがわれた。

K. iwatai の胞子の摂取量と発症との関係について

表2. 症状別発現率

症 状	発症者数(人) (発現率 %)		
	事例1 (n=13)	事例2 (n=6)	事例3 (n=20)
腹 痛	12 (92.3)	3 (50.0)	6 (30.0)
下 痢	10 (76.9)	5 (83.3)	18 (90.0)
吐き気	7 (53.8)	4 (66.7)	15 (75.0)
嘔 吐	2 (15.4)	2 (33.3)	9 (45.0)
発 熱	6 (46.2) 平均38.0℃	1 (16.7) 平均37.3℃	5 (25.0) 平均37.2℃
寒 気	6 (46.2)	3 (50.0)	11 (55.0)
戦 慄	1 (7.7)	0 (0)	4 (20.0)
頭 痛	5 (38.5)	3 (50.0)	5 (25.0)
暖 気	3 (23.1)	1 (16.7)	6 (30.0)
倦怠感	8 (61.5)	4 (66.7)	13 (65.0)
脱力感	2 (15.4)	2 (33.3)	11 (55.0)
裏急後重	2 (15.4)	2 (33.3)	4 (20.0)
臥 床	2 (15.4)	2 (33.3)	9 (45.0)
平均潜伏時間 (幅)	9.1 (3.0-17.3)	9.3 (4.0-14.0)	8.3 (3.0-21.0)

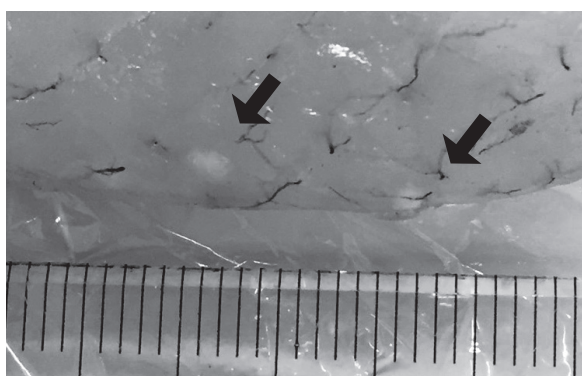


図-1. 事例1の残品に見られた *K. iwatai* のシスト (矢印)

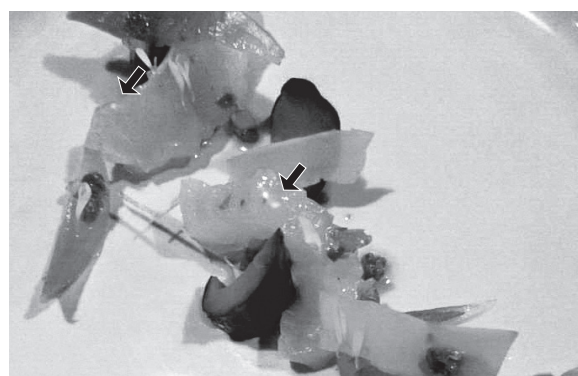


図-2. 事例2の提供メニューの写真 (矢印は、*K. iwatai* のシストのように見える)

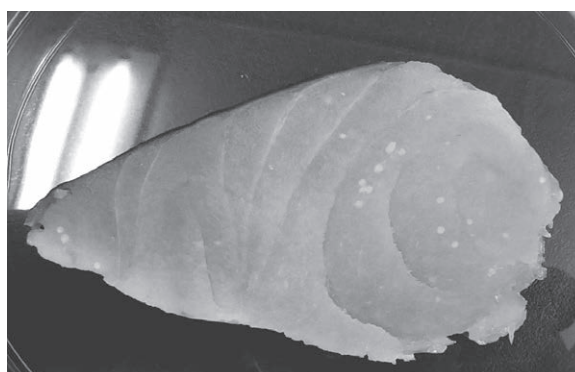


図-3. 事例3の残品に見られた *K. iwatai* のシスト

は科学的な知見が乏しいが、食中毒の病因物質として指定されている *Kudoa septempunctata* の胞子の発症摂取量が 10^7 個¹⁾ といわれており、1つの目安とすることができる。*K. iwatai* では、胞子の大半はシストに含有されていることから、第一には、シストを喫食しないことが肝要である。そして、寄生が軽度であれば、シストだけを取り除いて提供したくなるような場合もあると思われるが、シスト以外の身にも胞子が散在している可能性があり、生食用に供するのは避けたほうがよい。安全性の観点からは、寄生の程度にかかわらず廃棄により対応することが望ましく、少なくとも加熱または冷凍して提供すべきである。

病原性が疑われる他の近縁の寄生虫と異なり、目視できるシストを形成することが *K. iwatai* の最大の特徴である。シストをメルクマールとして食品事業者へ寄生された魚を「見逃さない」よう啓発し、再発防止に努めたい。

参考文献

- 1) 食品安全委員会, ヒラメの *Kudoa septempunctata* に係る食品健康影響評価について (2015)

静岡市保健所食品衛生課
 浅沼貴文 竹原裕代
 柴田瑞葉 佐藤葉子
 島村好彦 永井幹美
 山本秀樹
 静岡市環境保健研究所
 高橋直人 小野田早恵
 鈴木史恵 金澤裕司
 木下 純 八木謙二

<国内情報>

インフルエンザ病原体サーベイランス : NESID 病原体検出情報システムに報告されたシーズン別のインフルエンザウイルス陽性例・陰性例の動向とその情報の有用性

2019年に中国より報告された新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2020年1月にはわが国でも感染が確認され、以降2022年3月現在に至るまで流行が続いている。COVID-19のパンデミック下で、インフルエンザとの同時流行が懸念されてきたが、幸いにも2020/21シーズンに大きな流行は報告されていない。そこで本稿では、感染症発生動向調査 (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: NESID) の病原体検出情報システム (Infectious Agents Surveillance System: IASS) に報告されたインフルエンザ病原体サーベイランスデータを基に2018/19, 2019/20, 2020/21シーズン (第36週~翌年の第35週) の流行状況を評価し還元する。

IASSでは2016年4月からの改正感染症法施行により、感染症に関する情報の取集体制が強化され、特に季節性インフルエンザウイルスに関する病原体サーベイランスのあり方については、検体の指定提出機関制度 (インフルエンザ病原体定点) が創設され、都道府県等への検体提出、検査体制、検査結果等の国への報告基準が省令等で定められた (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000115688.html>, <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000143303.pdf>)。具体的には、指定提出機関ごとの検体等の提出基準として、季

表. NESID病原体検出情報システムに診断名「インフルエンザ」または「インフルエンザ様疾患」として報告された検査結果の数 (検査数: インフルエンザウイルス陽性例, その他病原体陽性例, 陰性例の総数) とインフルエンザウイルス陽性 (検出病原体有) 数 (2021年12月28日現在報告数)

A) シーズン別、報告定点別、病原体検出情報システムに診断名「インフルエンザ」として報告された検査結果

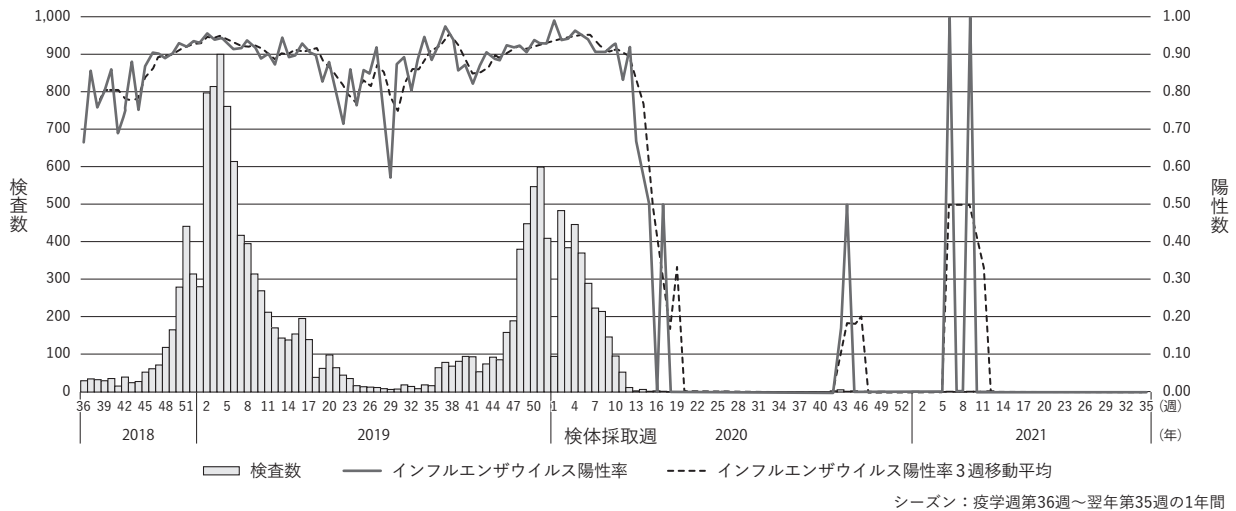
シーズン*	インフルエンザウイルス陽性/検査結果数 (検査陽性率%)			
	インフルエンザ定点 (小児科定点を除く)	小児科定点	基幹定点	その他
2018/19	4,399/4,741 (92.8)	3,264/3,555 (91.8)	165/202 (81.7)	450/519 (86.7)
2019/20	3,133/3,352 (93.5)	2,399/2,623 (91.5)	68/84 (81.0)	292/313 (93.3)
2020/21	2/118 (1.7)	2/20 (10.0)	0/1 (0)	2/9 (22.2)

B) シーズン別、報告定点別、病原体検出情報システムに診断名「インフルエンザ様疾患」として報告された検査結果

シーズン*	インフルエンザウイルス陽性/検査結果数 (検査陽性率%)			
	インフルエンザ定点 (小児科定点を除く)	小児科定点	基幹定点	その他
2018/19	29/220 (13.2)	51/213 (23.9)	0/0 (-)	0/3 (0)
2019/20	8/101 (7.9)	18/117 (15.4)	1/2 (50.0)	3/4 (75.0)
2020/21	0/10 (0)	0/68 (0)	0/0 (-)	0/1 (0)

*シーズン: 疫学週第36週~翌年第35週の1年間

図1. NESID病原体検出情報システムに診断名「インフルエンザ」として報告された週ごとのインフルエンザ検査結果の数（インフルエンザウイルス陽性、その他病原体陽性例、陰性例の総数）とインフルエンザウイルス陽性率の推移（2018年第36週～2021年第35週）（2021年12月28日現在報告数）



節性インフルエンザの流行期は毎週1回、非流行期は毎月1回の提出が目安となった。また、インフルエンザ流行期・非流行期を問わず、インフルエンザ様疾患 (ILI) 患者から検体の提出が可能となった。理論的に、継続して、検査対象の母集団の症状をILIとして一定に取り扱った場合には、提出された検査陽性例と検査陰性例の絶対数と相対的な関係を把握することが可能になった。

2018/19～2020/21シーズン（2018年第36週～2021年第35週まで）に、大半がインフルエンザ病原体定点と考えられる医療機関から検体が提出され（前ページ表）、IASSに診断名が「インフルエンザ」で報告された検査結果の数（検査数：インフルエンザウイルス陽性例、その他病原体陽性例、陰性例の総数）の合計は15,437で、それらのうち検査結果がインフルエンザウイルス陽性（検出病原体有）であった数の合計は14,176（91.8%）で、各シーズンの結果は前ページ表Aの通りであった（2021年12月28日現在報告数）。

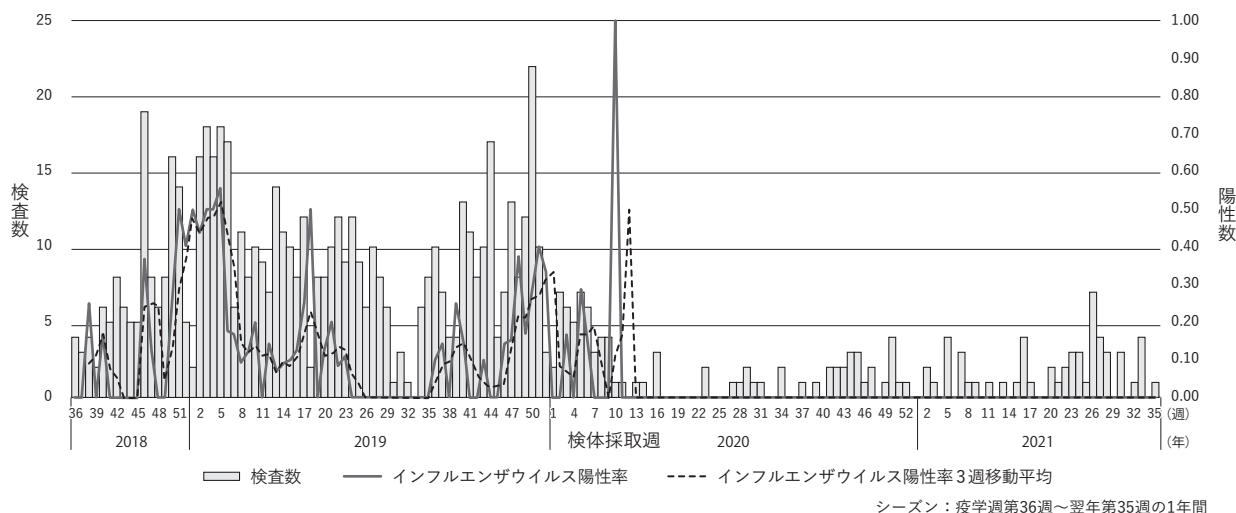
インフルエンザウイルスが陽性であった検体採取週ごとの割合（「検査陽性率」）とその3週移動平均とともに、時系列的推移として図1に示す。2018/19, 2019/20シーズンは夏季に検査数と検査陽性率が減少し、秋季から冬季にかけて検査数と陽性率がともに増加したが、2020年の春季以降は検査数が減少し、2020/21シーズンでは検査数が大幅に減少した。なお、2020/21シーズンの検査結果の数は48で、検出病原体有は6、検査陽性率は12.5%と低かった。インフルエンザを疑い実施された検査数が大幅に減り、検査を実施した際にはインフルエンザウイルスが検出されなかった。報告された検出病原体有6のうち、インフルエンザ定点で採取された検体からの分離・検出数は4、同定点以外の検体からの分離・検出数は2であった。型・亜型別ではA/H1pdm09亜型が2株、A/H3亜型が4株、B

型は山形系統、Victoria系統ともに分離・検出の報告はなかった。

同様に、2018年第36週～2021年第35週までに、診断名が「インフルエンザ様疾患 (ILI)」としてIASSに報告のあった検査数〔検査数：インフルエンザウイルス陽性例、その他病原体陽性例（ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス、ライノウイルス等）、陰性例の総数〕の合計は739で、それらのうち検査結果がインフルエンザウイルス陽性（検出病原体有）であった数の合計は110（14.9%）で、各シーズンの結果は前ページ表Bの通りであった（2021年12月28日現在報告数）。インフルエンザウイルスが陽性であった検体採取週ごとの割合（「検査陽性率」）とその3週移動平均とともに、時系列的推移として次ページ図2に示す。診断名「インフルエンザ」と同様に、2020年春季以降、非流行期においても他のシーズンに比べて少ないながらも一定数のILI検体が採取されており、ILI検体の検査を行った際にはインフルエンザウイルス検査陽性率が低いことなどが明らかとなった。

IASSに報告された診断名「インフルエンザ」、「インフルエンザ様疾患」とともに2018/19, 2019/20シーズンは過去の報告¹⁾同様に、年末に向けて検査数、インフルエンザ検査陽性報告数および検査陽性率が増加していた。2020年春季以降は、診断名「インフルエンザ」、「インフルエンザ様疾患」の検査数、インフルエンザ検査陽性報告数は減少し、同様に検査陽性率も減少した。すなわち、COVID-19流行期においてもILI症例からの検体の採取と提出が、少ないながらも通年で行われていたが、インフルエンザウイルスはほとんど探知されなかった。この他、NESID・インフルエンザ定点においても、2020年第15週に定点当たり0.09（患者報告数24）と定点当たり報告数0.10を下回り、以降、2021年第35週まで、定点当たり報告数0.10を超

図2. NESID病原体検出情報システムに診断名「インフルエンザ様疾患」として報告された週ごとの検査結果の数（インフルエンザウイルス陽性例、その他病原体陽性例（ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス、ライノウイルス等）、陰性例の総数）とインフルエンザウイルス陽性率の推移（2018年第36週～2021年第35週）（2021年12月28日現在報告数）



える報告数の週はなかった（全国的な流行開始の指標は1.00である）²⁻⁴。また、インフルエンザサーベイランスで用いられている他の指標〔インフルエンザ入院サーベイランス、急性脳炎（脳症を含む）サーベイランス、インフルエンザ様疾患発生報告（学校サーベイランス）〕においても、例年の増加は認められず、継続して例年を大きく下回った。以上のように複数のサーベイランスの結果から、2020年第13週頃～2020/21シーズンにおいて、インフルエンザの大きな流行がなかったことが示唆された。COVID-19パンデミックが受診・検査行動に影響を与えた可能性もあり、解釈には注意を要するが、受診行動によるバイアスを受けにくい指標（入院患者数、学校欠席サーベイランス）、検査行動によるバイアスを受けにくい指標（検査数・陽性数・検査陽性率、学校欠席サーベイランス）においても、極めて低いレベルであったことから、インフルエンザの流行はなかったと考えられた。

今後、2021/22シーズンについてもインフルエンザ発生動向の見通しが不明であることから、様々なサーベイランスを通して継続的に注視していくことが重要であると考えられる。IASSの検査数、陽性数、陽性率についても重要なサーベイランスの1つとしての役割を担っている。

IASRでは、websiteで速報グラフとして、陰性例を含めたインフルエンザウイルスサーベイランスデータを継続的に還元しているのもので適時参照していただきたい〔「診断名：インフルエンザ由来ウイルス」、「診断名：インフルエンザ様疾患由来ウイルス」(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>)。2016年からのアーカイブは<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/10755-iasrgvinfcase1.html>〕。

インフルエンザ病原体サーベイランスにご参加、ご

協力をいただいている全国の医療機関、保健所、自治体本庁、そして地方衛生研究所の関係各位に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) IASR 39: 192-193, 2018
- 2) 今冬のインフルエンザについて（2020/21シーズン）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/590-idsc/10824-fludoko-2021.html>
- 3) 感染症発生動向調査週報（IDWR）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2021.html>
- 4) IASR 42: 242-243

国立感染症研究所
感染症疫学センター第四室

<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~2022年4月*)

(NESID病原体検出情報: 2022年4月14日現在報告数)

検出病原体	2020年												2021年												2022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	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	
地方衛生研究所・保健所からの報告	2	215	745	3,532	474	126	1,375	2,138	975	1,202	2,388	3,695	5,399	1,949	1,600	3,034	3,824	1,338	1,945	5,537	1,546	116	21	155	2,850	1,661	1,661	18	48,257
SARS-CoV-2 (2019-nCoV)**	0	4	23	8	3	3	3	15	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62
Human coronavirus 229E	0	2	9	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
Human coronavirus HKU1	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Human coronavirus NL63	0	9	46	9	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66
Human coronavirus OC43	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Coxsackievirus A16	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Coxsackievirus B3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Coxsackievirus B5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Echovirus 11	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Echovirus 18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Enterovirus 68	0	13	16	10	3	1	13	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	61
Rhinovirus	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Influenza virus A H1pdm09	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Influenza virus B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Influenza virus C	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Parainfluenza virus 1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Parainfluenza virus 4	0	7	11	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22
Respiratory syncytial virus (RSV)	0	19	33	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	69
Human metapneumovirus	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Adenovirus NT	0	1	1	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
Adenovirus 1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Adenovirus 2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Adenovirus 3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Adenovirus 4	0	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Herpes simplex virus 1	0	2	0	4	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Human bocavirus	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
Mycoplasma pneumoniae	37	1,944	9,000	22,845	10,800	4,976	9,027	14,082	6,822	7,162	13,768	14,997	12,592	6,414	5,991	10,923	10,597	6,029	7,536	6,648	3,239	1,001	509	1,110	3,229	626	626	59	192,299
検性	42	2,234	9,896	26,447	11,288	5,108	10,420	16,242	7,802	8,364	16,156	18,692	17,991	8,363	7,592	13,957	14,421	7,367	9,481	12,185	4,785	1,117	530	1,265	6,079	2,287	2,287	77	240,921
合計	42	2,234	9,896	26,447	11,288	5,108	10,420	16,242	7,802	8,364	16,156	18,692	17,991	8,363	7,592	13,957	14,421	7,367	9,481	12,185	4,785	1,117	530	1,265	6,079	2,287	2,287	77	240,921

検疫所からの報告

SARS-CoV-2 (2019-nCoV)**	0	0	0	9	3	1	10	32	27	30	25	57	61	42	14	35	51	16	31	35	44	25	38	34	93	481	252	347	170	1,963
--------------------------	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-------

*検体採取日で集計している (検体採取日不明を含む)

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