

福県医発第1182号(地)

平成25年 8月 5日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報(2013年7月号)」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

URL : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 白石恒明
会長 蒲池 壽

(地Ⅲ84)
平成25年7月30日

都道府県医師会
感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長
小森 貴

「病原微生物検出情報」の送付について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、「病原微生物検出情報」の2013年7月号〈特集：侵襲性インフルエンザ菌感染症〉をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>) に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

月報

Vol.34 No. 7 (No.401)

2013年7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 Fax 03(5285)1177

E-mail iasr-c@nih.go.jp

(禁、無断転載)

小児侵襲性 *H. influenzae* 感染症の臨床像3, 侵襲性 non-typable *H. influenzae* 感染症4, 高齢者の非荚膜型 *H. influenzae* 侵襲性感染症の1例5, Hib ワクチン免疫誘導能の評価と臨床的意義6, 荚膜型 *H. influenzae* 分離状況: 秋田県8, 健康人 *H. influenzae* 菌血症9, 10道県の小児侵襲性 Hib 感染症発生状況推移10, Hib ワクチン導入前後の侵襲性感染症由来 *H. influenzae* 分離株解析11, JANIS 検査部門データからみた Hib ワクチン導入効果13, Hib ワクチン定期接種化の経緯と小児ワクチン接種の現状15, タイからの B3 型麻疹ウイルス輸入例: 福岡市17, 手足口病とヘルパンギーナからのエンテロウイルス検出: 石川県18, 当初水痘を疑った CA6 手足口病の1例20, アストロウイルス胃腸炎集団事例: 千葉県21, 2012/13 シーズン サボウイルス遺伝子型: 宮城県22, フタトゲチマダニ刺咬後早期診断され良好な経過をたどった SFTS の1例23, RS ウイルスと肺炎球菌が検出された老人福祉施設の集発: 千葉県24, Hib 血清抗体分布: 英国25, チフス菌・パラチフス A 菌のファージ型別成績30

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

<特集> 侵襲性インフルエンザ菌感染症

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、グラム陰性短桿菌で、乳幼児の多くは本菌を鼻咽頭に保菌する (本号9ページ)。本菌感染症は、菌血症から全身に播種される侵襲性感染症と非侵襲性感染症がある。侵襲性感染症は、血液や髄液等、本来無菌的な部位から細菌が分離された場合を指し、一般的に重症例が多い。本菌は、荚膜株と型別不能株 (non-typable *H. influenzae*; NTHi) に大別され、小児の侵襲性感染症の原因の主体は b 型の荚膜を有する *H. influenzae* type b (Hib) である (本号3ページ)。一方、NTHi は小児および成人の非侵襲性感染症 (中耳炎、慢性閉塞性肺疾患の増悪など) の主要な原因菌である。

荚膜型と Hib ワクチン: 荚膜株は多糖体の糖鎖構造の違いにより a~f の6つの荚膜型に分かれる。荚膜型の決定は、a~f の各荚膜型に特異的な抗血清を用いた菌凝集法により実施する。各荚膜型に特異的な配列を polymerase chain reaction (PCR) で検出することにより、荚膜型を決定することもできる (本号8ページ) (詳細は、病原体検出マニュアル「細菌性髄膜炎検査マニュアル」を参照、<http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/hib-meningitis.pdf>)。

わが国では、2008年12月には、乾燥ヘモフィルス b 型 (Hib) ワクチン (破傷風トキソイド結合体) による任意接種が開始され、2010年11月には「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」の開始とともに、5歳未満の小児に対する Hib ワクチン接種は全国的に公費助成対象となった。さらに、2013年4月の予防接種法の改正に伴い Hib ワクチンは定期接種に組み込まれた。通常の Hib ワクチン接種スケジュールにおいては、生後2~7カ月未満の乳児に対して接種を開始し、3

回の初回免疫後おおむね1年後に追加免疫が推奨されている (本号15ページ)。

Hib ワクチンの抗原は Hib 菌体表層の荚膜多糖体である polyribosylribitol phosphate (PRP) と呼ばれる多糖体である。Hib 感染症においては血清型特異的抗体がその感染防御に不可欠とされている。Hib ワクチンで誘導される特異抗体の評価には ELISA 法による血清中抗 PRP IgG 測定および Hib を用いた血清殺菌活性 (serum bactericidal assay: SBA) がある (本号6ページ)。

疫学的状況: 感染症法に基づく感染症発生動向調査では *H. influenzae* による髄膜炎は、2013年3月までは、全国約500カ所の基幹病院定点から報告される細菌性髄膜炎に含まれていた (4月以降は、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌を原因として同定された場合を除く細菌性髄膜炎の報告に変更された)。2006~2010年には、年間347~477例の細菌性髄膜炎の報告

図1. *Haemophilus influenzae* による細菌性髄膜炎の年齢群別報告数, 2006~2012年

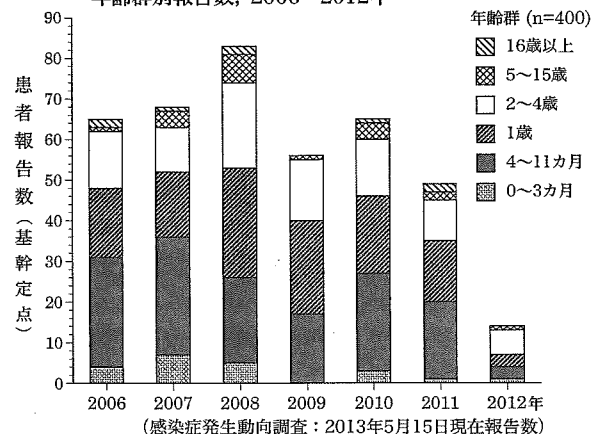


表1. 細菌性髄膜炎と診断された患者の年別報告数, 2006~2012年

	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	合計
<i>Haemophilus influenzae</i>	65	68	83	56	65	49	14	400
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	59	46	57	53	51	52	61	379
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	7	10	10	9	23	24	23	106
その他の菌	53	59	69	80	90	89	126	566
菌陰性	27	15	8	11	26	24	42	153
起因菌不明	136	181	179	252	222	272	200	1,442
合計	347	379	406	461	477	510	466	3,046

(感染症発生動向調査: 2013年5月15日現在報告数)

(特集つづき)

のうち、56～83例が *H. influenzae* に起因していた (前ページ表1)。2006～2012年の *H. influenzae* による髄膜炎患者の93% (400例中372例) は、5歳未満の小児であった。また、Hib ワクチン公費助成開始後の2011年には49例と減少傾向を示し、2012年には14例まで減少した。この2011～2012年の *H. influenzae* による髄膜炎患者の減少は、2歳未満の小児で顕著であった (前ページ図1)。

2013年4月の予防接種法改正により Hib ワクチンが定期接種化され、これに伴い Hib による細菌性髄膜炎を含む「侵襲性インフルエンザ菌感染症」が全数把握対象疾患 (5類感染症) に追加された (IASR 34: 111, 2013)。届出基準は、「*Haemophilus influenzae* による侵襲性感染症のうち、本菌が髄液又は血液から検出された感染症とする」と定義され、検査診断は菌分離あるいは遺伝子検出のいずれかによる (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-44.html>)。

表2には2013年第14週～23週までに届出のあった侵襲性インフルエンザ菌感染症の31症例を示す。症例の年齢分布は小児と高齢者の二相性のピークを示した (図2)。成人例の大半は高齢者の菌血症を伴う肺炎例であり、うち3例が死亡例であった。1症例のみb型と報告されたが、他の症例では分離株の荚膜型は報告されていない。2013年4月以降に開始された発生動向調査から、成人とりわけ高齢者における侵襲性インフルエンザ菌感染症の発生状況が明らかになっている。

一方、厚生労働省研究班事業として2007年から始まった「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」(庵原・神谷班) によって10道県における5歳未満人口10万人当たりの Hib による侵襲性感染症の平均罹患率が調査されている。Hib ワクチン公費助成前の2008～2010年には髄膜炎7.7、菌血症を伴う非髄膜炎5.1であったが、2012年には髄膜炎0.6 (減少率92%)、菌血症を伴う非髄膜炎0.9 (減少率82%) にまで減少したことが明らかになっている (本号10&11ページ)。同様の傾向は、全国の厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検査結果の集計からも示唆された (本号13ページ)。

薬剤耐性株の出現: *Haemophilus influenzae* の耐性機序には、 β -lactamase産生によるものと β -lactamase産生によらないものとがある。特に、 β -lactamase非産生アンピシリン耐性 (β -lactamase-non-producing ampicillin-resistance: BLNAR) の増加傾向が示唆されており、注意を要する (本号8&11ページ, IASR 31: 92-93, 2010およびIASR 23: 31-32, 2002)。

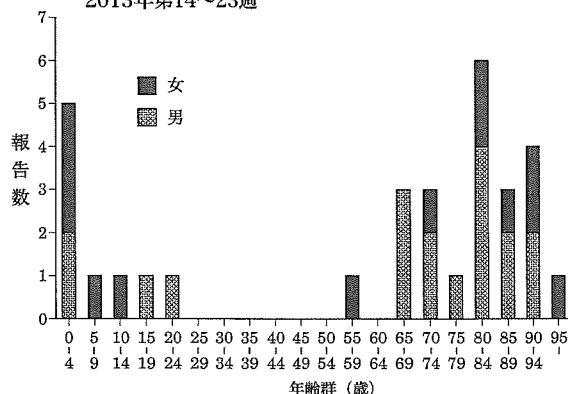
表2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症報告 2013年第14～23週 (n=31)

診断週	都道府県	性別	年齢	髄膜炎	菌血症	Hibワクチン接種歴*	備考
18週	東京都	男	0ヵ月	なし	あり	なし	
19週	福岡県	女	2ヵ月	あり	あり	不明	
23週	千葉県	女	9ヵ月	なし	あり	不明	
22週	茨城県	女	1	なし	あり	不明	
18週	東京都	男	1	なし	あり	あり、4回	肺炎あり
14週	東京都	女	5	なし	あり	あり、1回	
19週	兵庫県	女	14	なし	あり		
20週	神奈川県	男	19	なし	あり		肺炎あり
21週	北海道	男	24	なし	あり		肺炎あり
23週	東京都	女	59	なし	あり		肺炎あり
21週	滋賀県	男	65	なし	あり		肺炎あり
23週	茨城県	男	68	なし	あり		肺炎あり
18週	愛知県	男	69	なし	あり		死亡
16週	神奈川県	男	71	なし	あり		肺炎あり
17週	神奈川県	男	71	なし	あり		
17週	沖縄県	女	74	なし	あり		肺炎あり
20週	沖縄県	男	77	なし	あり		肺炎あり
19週	福岡県	男	80	なし	あり		肺炎あり
18週	群馬県	女	81	なし	あり		肺炎あり
23週	愛知県	男	81	なし	あり		肺炎あり
22週	大阪府	女	82	なし	あり		肺炎あり、死亡
14週	岡山県	男	82	なし	あり		肺炎あり
18週	茨城県	男	83	なし	あり		
20週	滋賀県	男	87	なし	あり		肺炎あり
18週	兵庫県	男	89	なし	あり		
14週	東京都	女	89	なし	あり		肺炎あり、b型検出
19週	山形県	女	90	なし	あり		
23週	神奈川県	男	91	なし	あり		
21週	愛知県	女	92	なし	あり		肺炎あり
18週	和歌山県	男	92	なし	あり		
15週	福岡県	女	95	なし	あり		死亡

*Hibワクチン接種は生後2ヵ月から5歳未満の小児を対象として、2010年11月より公費助成、2013年4月より定期接種として実施。

(感染症発生動向調査: 2013年6月12日現在報告数)

図2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者の年齢分布, 2013年第14～23週



(感染症発生動向調査: 2013年6月12日現在報告数)

今後の対策と課題: 海外では Hib ワクチン導入後に非b型 (NTHiを含む) による侵襲性感染症の増加が報告されている。国内においては、最近になって、Hib ワクチン3回接種後のf型による髄膜炎例が確認されており (本号11ページ)、またNTHiによる小児や成人の侵襲性感染症が報告されている (本号4&5ページ)。このような背景から、小児に対する Hib ワクチンの定期接種後の小児および成人における Hib のみならず、b型以外の荚膜株およびNTHiによる侵襲性感染症の動向の監視が必要である。2013年度から、感染症流行予測調査事業の感染源調査として、本菌の荚膜型解析を含めた病原体サーベイランスの実施が予定されている。

＜特集関連情報＞

小児における侵襲性 *Haemophilus influenzae* 感染症の臨床像－血清型解析の重要性

小児における侵襲性 *H. influenzae* 感染症の臨床像
 侵襲性 *H. influenzae* type b (Hib) 感染症予防に有効な Hib ワクチンは2008年12月に日本に導入されたが、導入後の2009～2012年の期間に千葉県では101例の侵襲性 *H. influenzae* 感染症が認められている。このうち Hib ワクチン既接種者は5名 (5.0%) のみで、追加免疫まで4回のワクチン接種を終了している者の発症者は認められていない。症例数は、Hib ワクチン導入早期に多く、2011年2月にワクチンの公費助成が全県的に導入されて以降、症例数は減少している (2009年：32例、2010年：48例、2011年：14例、2012年：7例)。101例の内訳をみると、髄膜炎が60例と最も多く、ついで、菌血症を伴う肺炎の16例、菌血症13例、蜂窩織炎4例、関節炎4例、喉頭蓋炎3例、深頸部膿瘍1例の順となっていた (図1)。小児の侵襲性 *H. influenzae* 感染症の特徴は、特に2歳以下の乳幼児に多いこと、髄膜炎が主体であることがあげられる。また、重要な点として、全体の症例数としては少ないものの、小児の化膿性関節炎、蜂窩織炎、急性喉頭蓋炎の主要な原因菌であり、これらの症例を診た場合にはインフルエンザ菌を念頭においた診断、治療を行う必要がある。主な疾患の臨床的特徴を以下に示す。

髄膜炎：髄膜炎は、感冒様症状に続き、発熱、嘔吐、易刺激性からけいれん、意識障害へと進行する。乳幼児では項部硬直などの髄膜刺激症状ははっきりせず、初期診断は困難な場合が多い。

化膿性関節炎：化膿性関節炎は血行性に散布し、膝、肘、股関節などの大関節が侵されやすい。*H. influenzae* によるものは乳幼児に多く、局所所見の出現前に上気道炎や中耳炎が先行するのが特徴である。局所症状としては、罹患関節の腫脹、発赤、疼痛、可動域制限、跛行などを認める。乳幼児では、おむつ替えのときに泣く、四肢を動かさないなどの症状で気づかれることもある。

蜂窩織炎：蜂窩織炎の好発部位は頬部や眼窩部である。上気道炎症状が先行し、急激な経過で局所の膨隆、

熱感、圧痛が出現する。感染が進行すると軟部組織の紫がかった発赤、腫脹を呈するようになる。中耳炎の合併が多く、中耳の感染から頬部リンパ節への伝播も推定されている。眼窩蜂窩織炎は副鼻腔炎を伴うことがある。

急性喉頭蓋炎：急性喉頭蓋炎は発熱、摂食障害、唾液が飲み込めない、数時間のうちに急激に進む呼吸困難、頭部を前方に突き出す姿勢などが特徴的な臨床症状とされる。急激に上気道閉塞を来し、適切に気道確保がなされないと致死性になるため、集中治療管理が行える体制を整え診察することが必要となる。

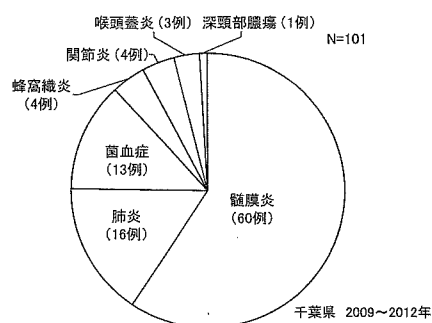
莢膜型解析の重要性

莢膜型 (血清型) 別は従来抗血清を用いて行われていたが、近年より感度の良い polymerase chain reaction (PCR) 法が推奨されている。我々が Hib ワクチン導入前、PCR 法を用いて血液や髄液から分離された *H. influenzae* について検討したところ、小児の侵襲性 *H. influenzae* 感染症全体の88.7%が Hib によるものであり、髄膜炎では95.1%が Hib によるものであった。血清型別で Hib 以外と同定された株による髄膜炎は non-typable *H. influenzae* (NTHi) によるものであったが、いずれも外傷後に発症した症例であった。また、b 型以外の莢膜型としては e 型株による菌血症が1例認められたのみであった¹⁾。海外においては、Hib ワクチンの普及後全体の症例数は激減したものの、Hib 以外の莢膜型と NTHi が侵襲性 *H. influenzae* 感染症の主体となってきた。また、罹患する年齢層も相対的に高齢者が増加するといった変化が認められている²⁾。Hib ワクチン導入後、日本においても同様な状況となる可能性が高く、実際千葉県において、侵襲性 *H. influenzae* 感染症から分離された菌株中の Hib の割合は年々低下傾向が認められている (2009年：100%、2010年：86.6%、2011年：84.6%、2012年：57.1%)。Hib ワクチン普及後、侵襲性 *H. influenzae* 感染症から分離された菌株の血清型解析はワクチンの有効性を正しくはかる意味において特に重要となる。また、Hib 以外の病原性の高い *H. influenzae* の出現を監視する上でも必要である。2013年4月から侵襲性 *H. influenzae* 感染症は成人も含め、感染症法の5類感染症、全数届出が必要な疾患となった。診断した医師は、Hib ワクチンの接種歴を確認するとともに、必ず分離された菌株を保存しておき、血清型を確認していただくよう強くお願いしたい。

参考文献

- 1) Ishiwada N, et al., Clin Microbiol Infect 10: 895–898, 2004
- 2) MacNeil JR, et al., Clin Infect Dis 53: 1230–1236, 2011

千葉大学医学部附属病院
 感染症管理治療部 石和田稔彦

図1. 小児侵襲性 *H. influenzae* 感染症の診断名

<特集関連情報>

侵襲性 non-typable *Haemophilus influenzae* 感染症

はじめに

non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) は乳幼児の20～50%が鼻咽腔に保菌し、中耳炎や下気道感染症の原因菌である。菌血症や髄膜炎などの侵襲性感染症の原因となることは稀であるが、これまでにわが国でもいくつかの報告がみられる。*H. influenzae* type b (Hib) ワクチンの普及により Hib 感染症が激減した一方で、国内外とも相対的に侵襲性 NTHi 感染症が漸増してきており、その疫学調査が課題となっている。

わが国でのこれまでの報告

石和田らは1992～2001年の10年間に小児の血液から分離された *H. influenzae* 95株中3株 (3.2%) が NTHi であったと報告している¹⁾。さらに Ishiwada らは、脳脊髄液から分離された *H. influenzae* 41株中2株が NTHi であったことを2004年に報告し²⁾、2006年には千葉県で NTHi 髄膜炎の1歳児例を経験している (投稿中)。さらに Ito らは、2008年の静岡県 of NTHi 髄膜炎2歳児例を報告し³⁾、我々も鹿児島県で2012年に1歳3カ月健常児の NTHi 髄膜炎例を経験している。成人では、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) での下気道感染症急性増悪の原因菌として重要であるが、最近でも菌血症を伴う死亡例が報告されている⁴⁾。

「庵原班」での報告

2007年以後の小児における侵襲性 NTHi 感染症の動向は、厚生労働科学研究費補助金による「庵原班」(前「神谷班」) の1道9県における調査で明らかになっている⁵⁾。本号12ページ表1に、Hib ワクチン未導入期、任意接種開始後、全国公的補助開始後の3期に分けた莢膜型の割合を引用する。2011年に子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業による全国的な公的補助が開始されて以後、Hib 症例が減少する一方で、侵襲性 NTHi 感染症の割合が大幅に増えていることがわかる。NTHi 感染症の20例の内訳は、肺炎・中耳炎・副鼻腔炎を伴った菌血症が18例、髄膜炎が2例であった。

海外での報告

図に CDC の Active Bacterial Core surveillance (ABCs) のデータを基にして作図した、米国5歳未満人口10万人当たりの侵襲性 *H. influenzae* 感染症患者数を莢膜型別に示す。1990年に Hib ワクチンが導入された米国では、Hib による侵襲性感染症は1994年までに激減し、現在でも再燃はみられていない。一方、Hib 以外の株は2000年頃より漸増傾向がみられ、特に NTHi は常に1位を占め、2006～2009年にかけては特に増加していた。その後2010～2011年にかけては以前のレベルに戻っている。その他の国でも、侵襲性 *H. influenzae* 感染症では NTHi の検出頻度が最も高くなっており、次いで莢膜型 a や f もみられている⁶⁾。侵襲性 NTHi 感染症の実数が増加していることを示唆する報告も一部にはあるが、現在のところ有意に継続的に増加しているという確実なエビデンスはない⁶⁾。また NTHi による菌血症は、乳幼児だけでなく成人、特に高齢者にも多いことが報告されている^{6, 7)}。

考 察

侵襲性 NTHi 感染症は以前から一定の頻度で存在していたが、Hib ワクチン導入後小児の Hib 感染症が激減することに伴い、相対的に頻度が増えることは予想される。しかしながら、「庵原班」の調査では、2011年以降侵襲性 NTHi 感染症の患者数自体が急増しており、単に相対的増加だけでは説明ができない。「庵原班」に含まれる1道・9県の調査では、積極的サーベイランスに加えて、莢膜型検査を全例実施しているため、NTHi 感染症が察知されやすい可能性があるが、海外でもこのような増加傾向はみられており、今後の推移について莢膜型別の成人例も含めたサーベイランスが重要である。

H. influenzae の莢膜型検査は、特異的血清による凝集反応で行われることが多いが、保険適応がないため、通常の臨床検査ではほとんど行われていないのが現状である。侵襲性 *H. influenzae* 感染症は、2013年4月から感染症法の5類全数把握疾患となったが、地方衛生研究所等に菌株を集め莢膜型を明らかにする病原体サーベイランスも必要であると考えられる。なお Hib の

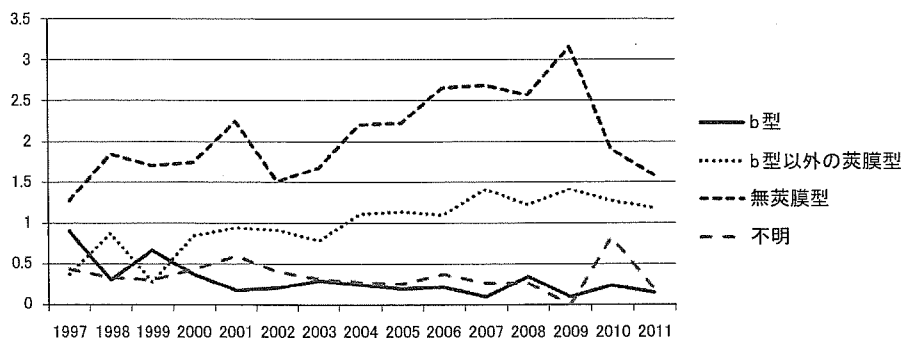


図. 米国5歳未満人口10万人当たりの侵襲性 *H. influenzae* 感染症の莢膜型別患者数 (CDCのActive Bacterial Core surveillanceデータを基に作図)

一部には莢膜脱落株が存在し、血清型では無莢膜型と判定されても、莢膜遺伝子を保有する場合があるため、PCRによる確認が必要である⁸⁾。

我々の経験したNTHi髄膜炎例では、発症3カ月前に規定通りHibワクチンを接種していたため、発症初期にはvaccine failureが強く疑われた。Hibワクチンの効果を正しく評価するためにも、全国的に莢膜型検査の普及が必要である。また、今後NTHiの病原因子の解析、ビルレンスの変化、発症に関与する宿主側因子などの研究が重要になると考える。

参考文献

- 1) 石和田稔彦, 他, 感染症誌 77: 1-4, 2003
- 2) Ishiwada N, et al., Clin Microbiol Infect 10: 895-898, 2004
- 3) Ito T, et al., J Infect Chemother 17: 559-562, 2011
- 4) Hamaguchi S, et al., J Inflamm Res 5: 137-140, 2012
- 5) 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「新しく開発されたHib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」平成22年度~24年度 総合研究報告書; p69-80, 2013
- 6) Agrawal A, et al., J Clin Microbiol 49: 3728-3732, 2011
- 7) Shuel M, et al., Int J Infect Dis 15: e167-173, 2011
- 8) Falla TJ, et al., J Clin Microbiol 32: 2382-2386, 1994

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
微生物学分野 西 順一郎

<特集関連情報>

高齢者にみられた非莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症の1例

*Haemophilus influenzae*はグラム陰性の小桿菌であり、主に小児の細菌感染症（髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎など）の原因として大きな割合を占める。莢膜を有する株は、莢膜型によりa~fの6種類に分類される。また莢膜を有しない株は無莢膜型株 non-typable (NTHi) と呼ばれている。

一般に、*H. influenzae*による感染症の中で侵襲感染症（敗血症、髄膜炎）の原因となるのは、主に莢膜型のtype b (Hib) である。NTHiは主に気管支肺炎など下気道感染症や中耳炎を含む非侵襲性の感染症の起炎菌として知られ、成人ではchronic obstructive pulmonary diseases (COPD) 増悪の原因菌の一つとして知られている。

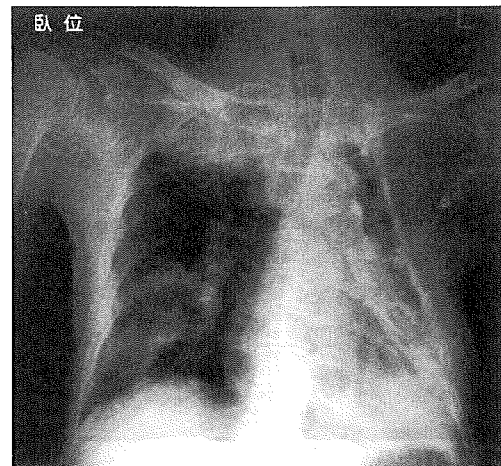


図1. 胸部X線所見

1998年にWHOが出したHibワクチン接種を推奨する声明の後に、世界各国でHibワクチンの承認が相次ぎ、このワクチン使用による侵襲性感染症の減少効果が各国から報告されるようになった。遅ればせながら2008年に本邦でもHibワクチンが薬事承認された。

これまで、NTHiは敗血症や髄膜炎のような侵襲性感染症の原因菌となることは特に成人では稀であったが、近年Hibワクチンの普及に伴いNTHiによる侵襲性感染症の報告が散見されるようになってきた。

今回我々の施設でも、NTHiによる重症肺炎および敗血症を発症し、残念ながら救命に至らなかった症例を経験したので報告する。

症例: 76歳 男性

現病歴: 入院2日前より感冒様症状が出現し近医を受診した。しかし、入院当日まで症状の改善なく、近医を再受診しようとして当日朝に自宅を出たところ、AM8:55に自宅前で倒れたため救急要請となった。救急隊到着時には心肺停止状態であったため、心肺蘇生術を施行されながら搬送され、来院時には心拍再開が得られていた。

既往歴: 肝硬変 (HCV)、陳旧性肺結核 (左胸郭形成術)

身体所見: 意識レベル Glasgow Coma Scale: E1V1M1, 血圧63/46 mmHg, 心拍66回/分, 対光反射消失

血液生化学所見: WBC 13,330/ μ l, Hb 11.2 g/dl, Plt 8.2万/ μ l, AST 459 IU/l, ALT 171 IU/l, γ -GTP 21 IU/l, ALP 316 IU/l, LDH 1,101 IU/l, CPK 1,567 IU/l, AMY 92 IU/l, T-bil 1.9 mg/dl, BUN 35 mg/dl, Cr 1.38 mg/dl, CRP 2.16 mg/dl

胸部レントゲン検査では、左肺の虚脱および右上下肺野に浸潤影を認め (図1), 胸部CTでは右肺の多発浸潤影を認め (次ページ図2), 心肺停止, ショックを伴う重症市中肺炎の診断となった。入院時の喀痰グラム染色ではグラム陰性桿菌を多数認め、入院当初からインフルエンザ菌, 特にHibが原因菌として想定され、入院当日からメロペネムとシプロフロキサシンの併用

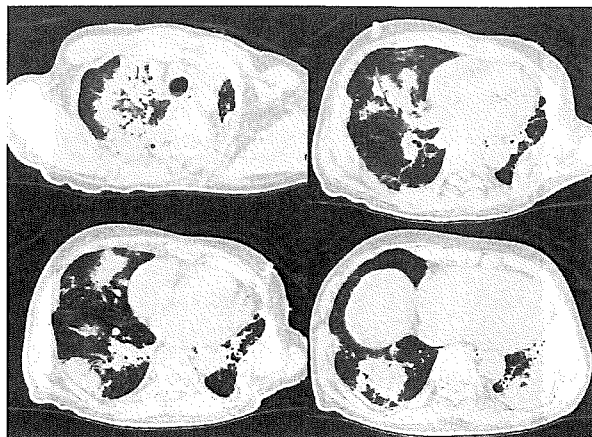


図2. 胸部CT所見

投与を開始したが、入院第3病日に死亡した。

その後の培養結果にて喀痰培養からインフルエンザ菌 (3+), 血液培養からもインフルエンザ菌 (1+) が分離されたが、抗菌薬の感受性はいずれも良好であり β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant strain (BLNAR) などの薬剤耐性菌ではなかった。

今回の症例が、肝硬変や胸郭形成術後などの背景を持った免疫不全宿主であったこともあり、インフルエンザ菌の莢膜型を確認するために、国立感染症研究所細菌第二部に今回の菌株における莢膜型同定を依頼した。その結果、インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「生研」にて莢膜血清型は non-typable と判明した。また、この分離菌の透過型電子顕微鏡所見 (図3) から、形態的にも莢膜を欠損していることがわかる。最終的に本症例は、無莢膜型の NTHi による敗血症を伴う成人重症肺炎と診断された。

Hib ワクチンの普及以降、今回の症例にみられるような侵襲性 NTHi 感染症はすでに海外では多く報告されている。

Dworkin らは、インフルエンザ菌による成人の侵襲性感染症全体における NTHi の割合が、米国イリノイ州で1996～2004年にかけて経時的に増加したと報告している。この間の770症例中、血清型を決定した522株の原因菌内訳は、血清型 b が14.9%, 非 b 莢膜型が30.8%, 無莢膜型が54.2%であったとしている¹⁾。また、Kastrin らの報告では、スロベニアでの Hib ワクチン普及前後の症例の比較により、インフルエンザ菌による侵襲性感染症を発症した症例のうち、乳幼児の症例数激減とともに65歳以上の患者の増加がみられるようになってきている²⁾。このようなワクチン導入による原因微生物の変化は pathogen-shift と呼ばれているが、2008年から Hib ワクチンが導入されたわが国においては、この pathogen-shift が起こっている可能性が示唆される。

NTHi は、成人では COPD の増悪や気管支肺炎の原因菌として知られているが、特に本症例のような免疫不全状態では重症肺炎のみならず、敗血症などの侵襲

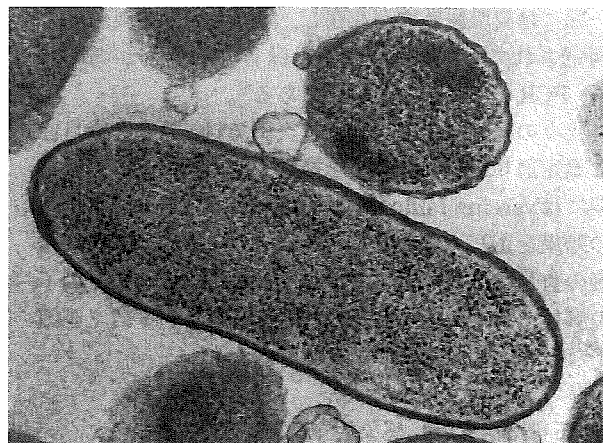


図3. 血液分離株の透過型電子顕微鏡所見 (×50,000)

性感染症を引き起こす可能性が示唆され、今後は本邦でも NTHi による侵襲性感染症例の増加に注意が必要である。

参考文献

- 1) Dworkin MS, *et al.*, Clin Infect Dis 44: 810–816, 2007
- 2) Kastrin T, *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 29: 661–668, 2010

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座

濱口重人 朝野和典

長崎大学熱帯医学研究所電子顕微鏡室

一ノ瀬昭豊

国立感染症研究所感染症疫学センター

大石和徳

<特集関連情報>

Hib ワクチンによる免疫誘導能の評価とその臨床的意義: Hib vaccine failure 例の解析

インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b: Hib) ワクチンが2013年4月より本邦において定期接種化された。本ワクチンにより誘導された莢膜多糖体 (ポリリボシルリビトールリン酸: PRP) に対する特異抗体が菌体表層に結合し、これによって補体系の活性化がおり菌体への膜侵襲複合体 (membrane attack complex: MAC) が形成されることで Hib を殺菌し、これによって感染防御効果が獲得されと考えられている。このため、Hib ワクチンによる免疫誘導能評価は、莢膜多糖体 PRP を固相化した ELISA 法による特異 IgG 抗体測定によって行われている。本法はキットとして市販されているが、基本的には ELISA プレートに PRP 抗原を固相化したのち、ブロッキング反応、希釈血清の添加、酵素標識された抗ヒト抗体特異二次抗体の添加、発色基質の添加による呈色反応後、その反応液吸光度を測定することにより行う。これまでの研究から、ヒト血清中 PRP 特異 IgG 抗体の最少感染阻止レベルは、0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、長期感染阻止レ

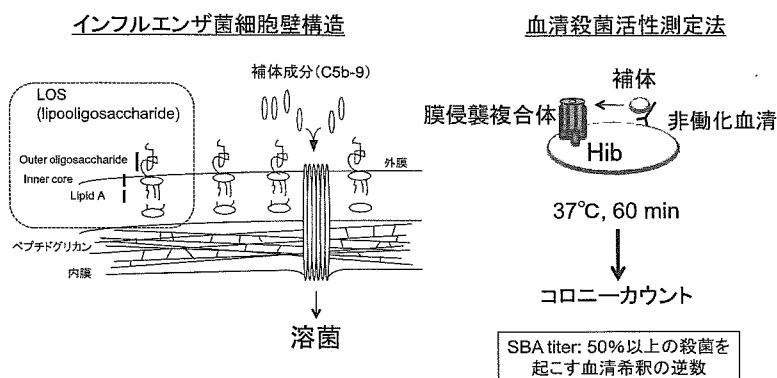
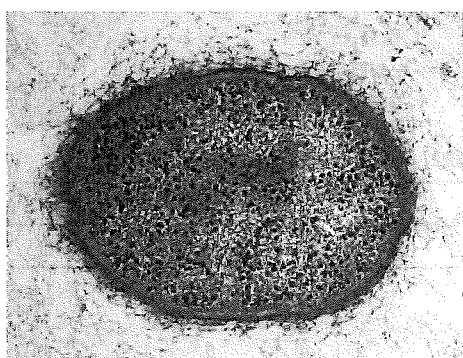


図2. 血清殺菌活性 (serum bactericidal activity: SBA)

図1. *Haemophilus influenzae* 莢膜b型株 (GB3291株) の透過型電子顕微鏡所見

ベルは、 $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ とされている¹⁾。一方で、特異抗体価のみならず、ヒト非働化血清とウサギ補体による血清殺菌活性 (serum bactericidal activity: SBA) を測定することにより Hib ワクチンによる免疫原性を評価することが可能である。米国 CDC の Romero-Steiner らによって報告された方法では、免疫血清と補体、Hib 菌である GB3291 株を混合し、一定時間培養後その残存菌数を寒天培地上で算定する²⁾。GB3291 株の透過型電子顕微鏡所見では、菌体表面の莢膜構造が明瞭に認められる (図1)。具体的には、免疫後血清を 56°C にて30分間インキュベートすることで非働化し、これを段階的に希釈する。それぞれの希釈液に Hib を添加し、その後、ウサギ補体を添加する。その後 37°C で一定時間培養後、反応液を寒天培地上に広げ、一晚培養する。出現したコロニーをカウントし、添加菌数の50%以上を殺菌する血清希釈倍数の逆数を SBA titer として算出する (図2)。Romero-Steiner らは、同じ論文で、本法によって求められた SBA titer と PRP 特異 IgG 抗体との間に相関は認められないが、SBA と特異抗体 avidity (抗体結合力) との間に有意な相関が認められると報告している²⁾。

我々は Hib ワクチン3回接種後に Hib による菌血症を発症した12カ月女児の vaccine failure 例を経験し、その発症8日後 (抗菌薬治療終了後) の血清中抗体測定を実施した。その結果、抗 PRP IgG 抗体は $9.95\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値であるのに対して、SBA titer は16と比較的

低値であった。この結果は vaccine failure の原因として SBA 活性低下が関与することを示唆している。また、本症例では抗 PRP IgG の avidity の低下を確認しており、抗 PRP IgG と SBA titer との乖離はこの抗 PRP IgG の avidity の低下に起因すると推察された³⁾。

一方、Hib ワクチンの導入に伴い Hib 感染症の減少とともに、非 b 型 *H. influenzae* および無莢膜型 (non-typable *H. influenzae*: NTHi) による侵襲性感染症の増加が報告されている⁴⁾。NTHi が侵襲性感染症を惹起する細菌学的要因として本菌の補体抵抗性に関する研究が進められているが、まだその解明には至っていない⁵⁾。

以上のように、*H. influenzae* に対する血清殺菌活性は本菌における主要な感染防御機序と考えられる。本邦における Hib ワクチン定期接種化後の感染防御免疫誘導について PRP 特異 IgG とともに SBA titer を測定することは、Hib ワクチンの血清免疫学的効果を明らかにする上で重要と考えられる。

参考文献

- 1) Käyhty H, *et al.*, J Infect Dis 147: 1100, 1983
- 2) Romero-Steiner S, *et al.*, Clin Diagn Lab Immunol 8: 1115-1119, 2001
- 3) Lee YC, *et al.*, Clin Infect Dis 46: 186-192, 2008
- 4) Resman F, *et al.*, Clin Microbiol Infect 17: 1638-1645, 2011
- 5) Hallström T and Riesbeck K, Trends Microbiol 18: 258-265, 2010

大阪大学微生物病研究所
感染症国際研究センター

古泉ゆか 服部裕美 明田幸宏
矢野クリニック 矢野秀美

千葉大学医学部附属病院
感染症管理治療部 石和田稔彦
長崎大学熱帯医学研究所電子顕微鏡室
一ノ瀬昭豊

国立感染症研究所感染症疫学センター
大石和徳

<特集関連情報>

秋田県における莢膜型 *Haemophilus influenzae* の分離状況

Haemophilus influenzae は莢膜の有無により莢膜型と無莢膜型に分けられ、莢膜型はその抗原性により a～f の 6 つの型に分けられる。なかでも b 型 (Hib) は小児の細菌性髄膜炎等の侵襲性感染症の主要な原因菌として知られており、わが国でも 2008 年 12 月から Hib ワクチンの接種が可能となった。それに伴い、b 型以外の菌型による侵襲性感染症の発生動向が注目されている。今回、2008～2012 年の 5 年間に秋田県内の医療機関から当センターに送付された *H. influenzae* の莢膜型を調査したので報告する。

供試菌株は 2008 年 135 株、2009 年 126 株、2010 年 143 株、2011 年 109 株、2012 年 153 株の計 666 株であり、莢膜型別は PCR により行った¹⁾。capsular export gene *bexA* (+) により莢膜型と判定されたのは計 43 株であり、内訳は b 型 19 株、e 型 16 株、f 型 7 株、型別不能 (UT: untypable) 1 株であった。UT であった 1 株は、capsular type specific PCR (－) であったが、*bexA* の相同性解析²⁾により b 型と考えられた。年別に莢膜型 *H. influenzae* の分離状況をみると、2010 年のみ b 型および e 型の分離数がそれぞれ 11 株、10 株と多かったが、それ以外の年は b 型、e 型、f 型が数株分離されるのみであった (図 1)。表 1 には莢膜型 *H. influenzae* (UT 除く) の (a) 診療科別、(b) 検体の種類別の分離状況を示す。b 型は小児科領域からの分離が多く、鼻腔からの分離が目立った。一方、e 型は内科領域からの分離が多く、検体種も喀痰から多く分離されていた。f 型は、分離数は少ないが小児科および内科領域どちらにおいても分離が確認され、検体種は鼻腔もしくは喀痰であった。また、侵襲性感染症に該当する血液由来の莢膜型 *H. influenzae* は、b 型が 2009 年に 10 カ月の女児から 1 株、e 型が 2012 年に 78 歳男性から 1 株が確認された³⁾。

次に、PCR により β -lactamase (*bla*) 遺伝子ならび

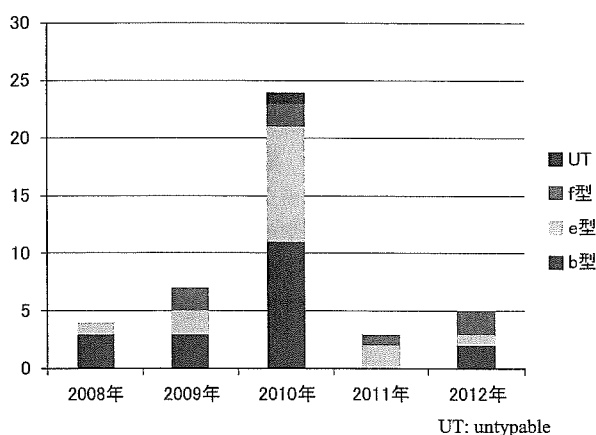


図1. 年別莢膜型別 *H. influenzae* 分離数

表1. 莢膜型別 *H. influenzae* 分離状況

(a) 診療科別			
	b型	e型	f型
小児科	7	4	1
耳鼻科	3	2	3
内科	1	10	3
その他	1		
不明	7		

(b) 検体の種類別			
	b型	e型	f型
鼻腔	5	3	4
眼脂	1		
咽頭	2	3	
喀痰	1	9	3
血液	1	1	
その他	2		
不明	7		

表2. 薬剤耐性遺伝子の検出状況

β -lactamase	<i>ftsI</i>	莢膜型 <i>H. influenzae</i>		
		b型	e型	f型
－	－		1	1
－	I			
－	II	6		1
－	III	12	15	5
<i>bla</i> _{TEM}	III	1		

に penicillin binding protein (PBP) をコードする遺伝子 (*ftsI*) の変異を解析し、 β -lactamase 遺伝子型別 (*bla*_{TEM}, *bla*_{ROB}) および β -lactamase-non-producing ampicillin-resistance (BLNAR) group I, II, III に対応する *ftsI* の型別を実施した³⁾ (表 2)。当センターへは薬剤耐性菌を疑う菌株が送付されてくることが多いため、結果は必ずしも莢膜型 *H. influenzae* の耐性化率を示すものではないが、今回確認された多くの莢膜型 *H. influenzae* が BLNAR であり、また小児科領域の眼脂由来の b 型 1 株からは *bla*_{TEM} も検出された。

海外では Hib ワクチンの導入後、a 型による侵襲性感染症の増加が指摘されているが⁴⁾、秋田県において医療機関で分離される莢膜型 *H. influenzae* については b 型と同様に e 型が多い傾向が明らかになった。その多くは、成人・高齢者と考えられるが、小児からの分離もみられ、高齢者の症例ではあったが菌血症を伴う肺炎の事例も確認されている³⁾。また、BLNAR 等の薬剤耐性 *H. influenzae* による侵襲性感染症の増加が危惧されており⁵⁾、今後も b 型以外の莢膜型 *H. influenzae* の分離状況および薬剤耐性化の状況について注視していく必要がある。

参考文献

- 1) Falla, et al., J Clin Microbiol 32: 2382–2386, 1994
- 2) Zhou, et al., J Clin Microbiol 45: 1996–1999, 2007
- 3) 今野ら, IASR 33: 164–165, 2012
- 4) Bruce, et al., Emerg Infect Dis 14: 48–55, 2008

5) 生方ら, IASR 31: 98-99, 2010

秋田県健康環境センター保健衛生部

今野貴之 高橋志保 熊谷優子 檜尾拓子
和田恵理子 八柳 潤 齊藤志保子

<特集関連情報>

健常人における *Haemophilus influenzae* の保菌状況

2000～2002 (平成12～14) 年度の厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 「髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び研修方法の研究」において, 10の地方衛生研究所 (地研) および国立感染症研究所が参加して, 健常人における *Neisseria meningitidis* の保有調査を行ったが, 同時に *Haemophilus influenzae* と *Streptococcus pyogenes* も調査対象とした。また, 愛媛県立衛生環境研究所では, 愛媛県内の医療機関の協力を得て, 摘出扁桃から *Neisseria* 属菌, *Haemophilus* 属菌および *Streptococcus* 属菌の分離を試みた。本稿では, 本研究班の成果のうち *H. influenzae* に関する調査結果を述べる。

保有調査は協力が得られた集団を対象に, 綿棒で被験者の扁桃部表面をぬぐい取り, 分離用培地に塗布して被験菌を分離した。本調査では *H. influenzae* の分離にとどめ, 血清型別は行わなかった。2000 (平成12) 年度は5地研が参加し, 調査対象は高校生から大学生までの10代後半～20代前半の集団と, 20代～60代の公務員の集団を主体とした。被験者数は1,498人 (男性434人, 女性1,064人) で, 18人 (1.2%) (男性5人: 1.2%, 女性13人: 1.2%) から *H. influenzae* を検出した。10代後半の549人では7人 (1.3%), 20代の398人では2人 (0.5%), 31歳以上の281人では4人 (1.4%) から検出した。

2001 (平成13) 年度は10地研が参加し, 調査対象は10代後半～20代前半の学生が主体であったが, 公務員 (20～60代) や幼少児 (1～10歳), 高齢者 (61歳以上) も対象にした。被験者数は1,989人 (男性613人, 女性

1,018人, 不明358人) で, 102人 (5.1%) (男性30人: 4.9%, 女性67人: 6.6%, 不明5人: 1.4%) から検出した。1～10歳の幼少児では237人中49人 (20.7%) に対し, 16～20歳では587人中22人 (3.7%), 21～30歳では642人中26人 (4.0%), 31歳以上では347人中5人 (1.4%) から検出した。

2002 (平成14) 年度は, 9地研が参加し, 調査対象は学生が主体であったが, 幼少児や社会人, 老健施設入所者も対象とした。被験者数は1,204人 (男性456人, 女性748人) で, 142人 (11.8%) (男性46人: 10.1%, 女性96人: 12.8%) から検出した。1～15歳の幼少児では177人中22人 (12.4%) からの検出に対し, 16～30歳の791人中95人 (12.0%), 31歳以上の236人中25人 (10.6%) から検出した。

3年間の調査結果を表1に示した。年齢層別では15歳以下の幼少児の保有率が高かった。一方で, *H. influenzae* の検出率には年度や調査を実施した地研間で幅があり, これは *H. influenzae* の時間的, 空間的浸淫状況の変化や, 調査対象とした集団における保有率の相違を反映していることが推測された。

愛媛県立衛生環境研究所では, 愛媛県内の医療機関にて手術により摘出された扁桃52例 (慢性扁桃炎等41例, 扁桃肥大11例) の剖面から菌分離を試みた。患者は3～10歳が20例, 11～20歳が10例, 21歳以上が22例であった。各年齢層で81.0～95.0%と高率に *Haemophilus* 属菌が検出され, 3～10歳では65.0%が *H. influenzae* であった (表2)。これに対し, 21歳以上の成人では57%が *H. parainfluenzae* で, *H. influenzae* は10%を占めるのみであった。同時に検出を試みた *Neisseria* 属菌は *N. lactamica* が1例から, *Streptococcus* 属菌は6例 (A群3例, B群2例, C群1例) から検出された。

本調査により, 健常人における *H. influenzae* の保有率は *N. meningitidis* (0.4%) よりも高く, *S. pyogenes* (9.6%) よりも低い, 幼少児の保有率が高いことが明らかとなった。これは10代後半から保有率が増加す

表1. 健常人における *Haemophilus influenzae* の保有状況

年度	n	検出	(%)	年齢層別 (歳)			
				0-15	16-30	31-	不明
2000	1,498	18	(1.2)	0/3	9/947 (1.0)	4/281 (1.4)	5/267 (1.9)
2001	1,989	102	(5.1)	49/237 (20.7)	48/1,229 (3.9)	5/347 (1.4)	0/176
2002	1,204	142	(11.8)	22/177 (12.4)	95/791 (12.0)	25/236 (10.6)	-
計	4,691	262	(5.6)	71/417 (17.0)	152/2,967 (5.1)	34/864 (3.9)	5/443 (1.1)

表2. 摘出した扁桃からの *Haemophilus* 属菌の検出

年齢 (歳)	n	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>H. haemolyticus</i>	<i>Haemophilus</i> spp.
3-10	20	13 (65.0)	0	0	6 (30.0)
11-20	7	0	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)
21-50	21	2 (9.5)	12 (57.1)	1 (4.8)	2 (9.5)
計	48	15 (31.3)	15 (31.3)	3 (6.3)	9 (18.8)

る *N. meningitidis* とは異なっており, *H. influenzae* 感染症の発生を考察するうえで極めて重要なことであると考えられる。*H. influenzae* は小児の髄膜炎, 敗血症, 中耳炎, 副鼻腔炎等の原因となるが, 小児における高い保有率と *H. influenzae* による疾患の発生は関連していると推測される。本調査での *H. influenzae* に占める Hib の割合は明らかではないが, ワクチン導入による保有率の変化を監視することは, ワクチン効果の検証として重要であると考えられる。

本調査は上述の研究班 (主任研究者: 山井志朗及び益川邦彦 神奈川県衛生研究所) の分担研究 (分担研究者: 井上博雄 愛媛県立衛生環境研究所) として企画・立案され, 以下の研究協力者により実施された (IASR 26: 38-40, 2005参照)。大谷勝美 (山形県衛生研究所), 須釜久美子, 力田正二, 長沢正秋 (福島県衛生公害研究所), 渡辺祐子, 浅井良夫 (神奈川県衛生研究所), 庄田丈夫, 芹川俊彦, 倉本早苗 (石川県保健環境研究所), 中嶋 洋 (岡山県環境保健センター), 山西重機, 砂原千寿子 (香川県環境保健研究センター), 田中 博 (愛媛県立衛生環境研究所), 帆足喜久雄, 鷺見悦子, 緒方喜久代 (大分県衛生環境研究センター), 山口仁孝 (長崎県衛生公害研究所), 久高 潤 (沖縄県衛生環境研究所), 高橋英之 (国立感染症研究所) (所属は調査当時)。

神奈川県衛生研究所 黒木俊郎

<特集関連情報>

10道県における小児侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症発生状況の推移: Hib ワクチン導入効果の評価

はじめに

Haemophilus influenzae は, 小児期における侵襲性感染症の起因菌として最も頻度が高く, 莢膜多糖体抗原の違いから a~f までの 6 血清型および非莢膜型 (non-typable *H. influenzae*; NTHi) に分類される。侵襲性感染症の 80% 以上は b 型 (*H. influenzae* type b, Hib) によるものである¹⁾。これまでにキャリアー蛋白との結合型 Hib ワクチンが定期接種となっている国々においては, 小児 Hib 侵襲性感染症の著明な減少が報告されている^{2,3)}。本邦では, 2008年12月から破傷風トキソイドとの結合による Hib ワクチンが市販され, 2011年に入り多くの自治体では公費助成で接種可能になった。

われわれは, 厚生労働科学研究事業研究班「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」班 (神谷班), 「新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性ならびにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」班 (2011年2月に神谷研究代表者が逝去したため庵

原・神谷班に名称変更) として, 小児侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを継続して実施している。今回は公費助成開始後2年間において, Hib ワクチンが侵襲性 Hib 感染症に与えたインパクトについて報告する。

調査方法

本研究において報告対象とした患者は, 生後0日~15歳未満で, *H. influenzae* (HI), 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*), Group-B streptococcus (GBS, *Streptococcus agalactiae*) による侵襲性細菌感染症 (血液, 髄液, 関節液など, 本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起因菌が分離された感染症) に罹患した全例とした。罹患率の算出には, 総務省統計局発表の各年10月1日時点の5歳未満人口 (ただし2012年は2013年2月14日時点でデータ未公表のため, 2011年のものを使用) を用いた。2011年10月時点での10道県を合わせた5歳未満人口推計値は1,199,000人であり, 全国の5歳未満人口の推計値 (5,303,000人) の22.6%を占めていた。調査期間は, 2008年1月~2012年12月までの5年間, 前方視的に全数把握調査を実施した。

調査対象地域は, 北海道, 福島県, 新潟県, 千葉県, 三重県, 岡山県, 高知県, 福岡県, 鹿児島県, 沖縄県の10道県である。これらの地域で, 人口ベースの患者発生状況調査を行った。菌の同定・血清型判定と薬剤感受性解析は, 国立感染症研究所で実施した。なお, 北海道は髄膜炎のみの調査であり, 他の9県は侵襲性感染症すべての調査である。

結 果

1) Hib 侵襲性感染症罹患率の変化

2008年1月~2012年12月に各県より報告された患者数を表1に示した。5歳未満の患者数は10道県合計で, Hib 髄膜炎7例, 髄膜炎以外の侵襲性感染症が9例であった。これらの報告数より, 各疾患の5歳未満人口10万人当たりの罹患率を算出し, ワクチン公費助成前3年間 (2008~2010年) と, 2011年および2012年の罹患率比較を行った (次ページ表2)。2008~2010年の Hib 侵襲性感染症平均罹患率は, 髄膜炎7.7, 菌血症を伴う非髄膜炎5.1であったが, 2011年にはそれぞれ3.3, 3.0

表1. 小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数 (2012年)

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
Hib髄膜炎	0	0	0	3	0	0	0	3	1	0	7
Hib非髄膜炎		0	2	0	0	0	0	6	0	1	9
肺炎球菌髄膜炎	1	0	0	2	0	1	0	0	1	4	9
肺炎球菌非髄膜炎		0	7	27	4	1	5	33	4	25	106
GBS髄膜炎	1	1	1	2	2	1	0	8	0	2	18
GBS非髄膜炎		0	2	5	0	0	0	3	2	0	12

* 各疾患の報告患者数は, すべて5歳未満の者のみ。

* 北海道は髄膜炎のみが報告対象

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の罹患率
(5歳未満人口10万人当たり)

	2008-2010	2011	減少率 (%)	2012	減少率 (%)
Hib髄膜炎	7.7	3.3	57	0.6	92
Hib非髄膜炎	5.1	3.0	41	0.9	82
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	25	0.8	71
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	18.1	18	10.6	52
GBS髄膜炎	1.3	1.3	0	1.5	-15
GBS非髄膜炎	1.2	1.1	8	1.2	0

に減少し、減少率は57%, 41%であった。2012年も罹患率減少傾向は継続し、髄膜炎0.6 (減少率92%), 菌血症を伴う非髄膜炎0.9 (減少率82%) にまで減少した。

2) 侵襲性肺炎球菌, GBS 感染症罹患率

侵襲性肺炎球菌感染症は、髄膜炎で71%, 菌血症を伴う非髄膜炎感染症でも52%の罹患率減少を認めた。GBS 感染症は減少傾向を示さなかった。

3) ワクチン接種後罹患例

Hib ワクチン接種を受けていたが、侵襲性 HI 感染症に罹患した症例として、3年間で合計18例 (2010年2例, 2011年6例, 2012年10例) が報告された。分離菌の血清型については、2010年が、Hib 1例 (髄膜炎), NTHi 1例 (非髄膜炎), 2011年は全例 Hib (髄膜炎5例, 非髄膜炎1例), 2012年では髄膜炎3例はいずれも Hib によるものであったが、非髄膜炎感染症7例では、Hib 3例, NTHi 3例, 不明1例であった。

考 察

Hib ワクチンが導入された国々からは侵襲性 Hib 感染症数の大幅な減少が報告されている。米国ではワクチン導入後5年で5歳未満の侵襲性 Hib 感染症罹患率が99%減少した⁴⁾。本研究班では、昨年の2011年調査において早くも侵襲性 Hib 感染症の罹患率減少が観察され始めたことを報告した⁵⁾。今回は、ワクチン公費助成開始後2年目となる2012年の調査結果を加えて解析を行った。公費助成前期間と比較した侵襲性 Hib 感染症減少率は、髄膜炎で92%, 非髄膜炎では82%であり、2011年に引き続き減少が観察された。欧米各国のデータと遜色の無い減少率であり、Hib ワクチン接種による発症抑制効果の現れと考えられる。

Hib ワクチンは type b 以外の HI (non-Hib) に対しては感染防御効果を持たないため、ワクチン導入後の non-Hib 感染症の増加 (serotype replacement) が懸念される場所である。これまでに Hib ワクチンが導入されている国々では、侵襲性 HI 感染症に占める割合は non-Hib の方が Hib より高くなっている⁶⁾が、罹患率の絶対的増加については、増加を認めないとする報告が多い^{6, 7)}。本研究では、2012年のワクチン接種後罹患例において non-Hib が3例検出されており、今後も注意が必要である。

今回の調査により、本邦においても Hib ワクチン導入が、5歳未満小児において侵襲性感染症罹患率の大幅な低下をもたらしたことが明らかとなった。今後は特に1) serotype replacement の発生, 進行, 2) 長期的なワクチン効果, 3) ワクチン接種後罹患例の解析, などに留意して, non-Hib を含めた侵襲性 HI 感染症のアクティブサーベイランスを継続, 推進する必要があると考える。

参考文献

- 1) Peltola H, Clin Microbiol Rev 13: 302-317, 2000
- 2) Peltola H, *et al.*, Lancet 340: 592-594, 1992
- 3) Adams EG, *et al.*, JAMA 269: 221-226, 1993
- 4) CDC, MMWR 47: 993-998, 1998
- 5) 庵原俊昭, 他, IASR 33: 71-72, 2012
- 6) Ladhani S, *et al.*, Emerg Infect Dis 16: 455-463, 2010
- 7) CDC, MMWR 51: 234-237, 2002

国立病院機構三重病院小児科

菅 秀 庵原俊昭 浅田和豊

札幌市立病院看護学部 富樫武弘

福島県立医科大学小児科

細矢光亮 陶山和秀

千葉大学小児科 石和田稔彦

新潟大学小児科 齋藤昭彦 大石智洋

岡山大学保健学研究科 小田 慈

高知大学小児科 脇口 宏 佐藤哲也

国立病院機構福岡病院 岡田賢司

鹿児島大学小児科 西 順一郎

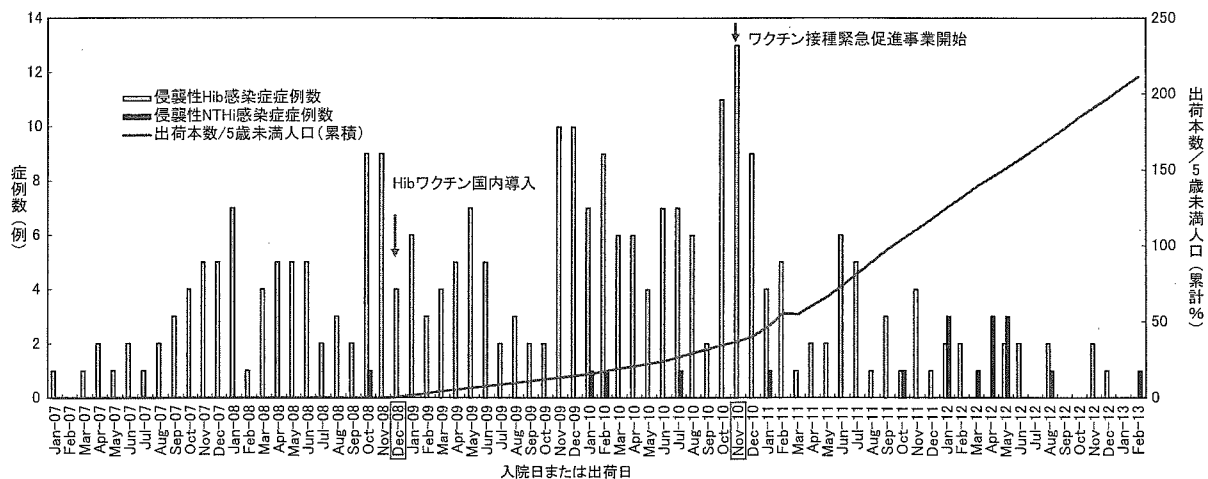
沖縄県立南部医療センター

・こども医療センター 安慶田英樹

<特集関連情報>

Haemophilus influenzae b 型菌 (Hib) ワクチン導入前後の侵襲性感染症由来 H. influenzae 分離株の解析: 9 県における検討

わが国においては、*Haemophilus influenzae* 莢膜 b 型菌 (Hib) に対するワクチンの任意接種が2008年12月より開始され、全国的公的補助が平成22 (2010) 年度補正予算により開始された (それ以前から公的補助を出していた自治体もある)。対象とした9県 (福島, 新潟, 千葉, 三重, 岡山, 高知, 福岡, 鹿児島, 沖縄) における *H. influenzae* による侵襲性感染症症例の髄液, 血液あるいは関節液由来の *H. influenzae* 菌株について、Hib ワクチン導入前後において莢膜型別解析ならびに髄膜炎治療によく使用される抗菌薬について感受性試験を実施した。以下の3期間に分けて解析を実施した。期間1) Hib ワクチン接種開始前 (2007年6月~2008年11月), 期間2) Hib ワクチン任意接種開始後 (2008年12月~2010年12月), 期間3) Hib ワクチン

図1. 対象9県における *Haemophilus influenzae* による侵襲性感染症症例数とHibワクチン出荷本数/5歳未満人口(累計%)の経時変化表1. 侵襲性感染症症例由来 *Haemophilus influenzae* における莢膜の解析結果

	接種開始前 2007/6～2008/11 (1年6か月) n=71	任意接種開始後 2008/12～2010/12 (2年1か月) n=158	全国公的補助開始後 2011/1～2013/3 (2年3か月) n=82
Hib	69 (97.2%)	154 (97.5%)	68 (83.0%)
NTHi	2 (2.8%)	4 (2.5%)	14 (17.0%)

注) Hib, *H. influenzae* b 型; NTHi, non-typable *H. influenzae*、症例毎に1株を集計。
文献3より引用(一部著者改変)

の任意接種に対する全国的公的補助開始後(2011年1月～2013年3月)。

解析方法

莢膜型別解析: インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「生研」(デンカ生研)を用いた菌体凝集法により解析した。a, b, c, d, e, f 株に対する抗血清のいずれの存在下においても凝集しない株を non-typable *H. influenzae* (NTHi) とした¹⁾。

遺伝子解析による莢膜型別: 一部の菌株については、抗血清による菌凝集法に加えて、a～f 型莢膜遺伝子の有無について、polymerase chain reaction (PCR) 法による解析を行った。*H. influenzae* 莢膜型特異的遺伝子に対するPCR法は、Fallaらの方法²⁾をもとに、一部のプライマー配列を改良して実施した。

薬剤感受性試験: E-test (AB BIODISK) を用い、試験用培地には *Haemophilus* Test Medium (HTM, ベクトン・ディッキンソン) を用いた。供試薬剤は、次ページ表2に示す。

結果と考察

分離菌株が国立感染症研究所に送付された *H. influenzae* による侵襲性感染症症例数(入院日が明らかな症例)と対象9県でのHibワクチン出荷本数を5歳未満人口で割った割合の累計%(人口は平成22年度10月1日時点の推定値)の経時変化から、全国的公的補助開始以降に症例数が減少していることが示唆された(図1)。

分離株の莢膜型について: Hib ワクチン接種開始前ならびに任意接種開始後も全国的公的補助以前には、

Hib が検討分離株の97%以上を占めていたが、全国的公的補助開始後に83%に減少し、一方、NTHi の割合が増加傾向を示した(表1)。NTHi は、2例の髄膜炎症例の髄液ならびに18例の菌血症症例の血液から分離された。対象9県においては、他の莢膜型菌の分離は無かった。ワクチン3回接種後にHib 髄膜炎あるいは菌血症を発症した症例が1例ずつ報告された(参考までに、他県でHib ワクチン3回接種後に髄膜炎を発症した患者の血液から分離された莢膜f型菌の解析結果例を次ページ図2に示す)。

分離菌の薬剤感受性試験結果について: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の微量液体希釈法の基準を参考値として、感性和考えられる株の割合を次ページ表2に示す。検討抗菌薬のいずれも、調査期間中感性株の割合に大きな変化は観察されなかった。一方、アンピシリン耐性株中の β -lactamase 非産生株の割合は、7.1% (期間1)、38.5% (期間2)、26.7% (期間3)と増加傾向を示したが、増加時期は、ワクチン普及時期と一致しなかった。

謝辞: 本解析は、厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)、「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」班において実施したものです[班員の方々: 菅 秀, 庵原俊昭, 浅田和豊, 中野貴司, 神谷 齋(国立病院機構三重病院), 細矢光亮, 陶山和秀(福島県立医科大学), 石和田稔彦(千葉大学), 鳥谷部真一, 内山 聖, 大石智洋, 齋藤昭彦(新

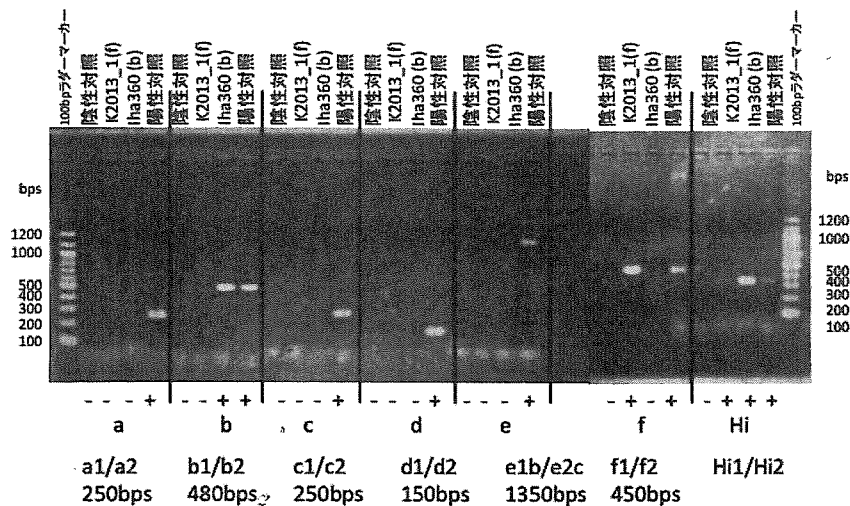


図2. *Haemophilus influenzae* 莢膜b型菌ならびにf型菌におけるPCR法による莢膜遺伝子解析例

表2. 侵襲性感染症例由来 *Haemophilus influenzae* の薬剤感受性試験における感性株の割合

	接種開始前 2007/6～ 2008/11 (1年6か月) n=72	任意接種開始後 2008/12～ 2010/12 (2年1か月) n=158	全国公的補助開始後 2011/1～ 2013/3 (2年3か月) n=105
Ampicillin	41 (56.9%)	79 (50.0%)	52 (49.5%)
Ampicillin/Sulbactam	41 (56.9%)	76 (48.1%)	51 (48.6%)
Meropenem	72 (100.0%)	149 (94.3%)	100 (95.2%)
Cefotaxim	72 (100.0%)	157 (99.3%)	104 (99.0%)
Ceftriaxone	72 (100.0%)	158 (100.0%)	105 (100.0%)

注) CLSI における微量液体希釈法による値を参考値とした場合に感性と考えられる株

渦大学), 小田 慈 (岡山大学), 脇口 宏, 佐藤哲也 (高知大学), 岡田賢司 (国立病院機構福岡病院), 西順一郎 (鹿児島大学), 安慶田英樹 (沖縄県立南部医療センター)³⁾。また, Hib ワクチンの出荷本数は, サノフィパスツール社社内資料を出典としました。

参考文献

- 1) 病原体検出マニュアル, 細菌性髄膜炎 (髄膜炎性髄膜炎をのぞく) 検査マニュアル
<http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/hib-meningitis.pdf>
- 2) Falla TJ, et al., J Clin Microbiol 32: 2382-2386, 1994
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」平成22年度～24年度 総合研究報告書; p69-80, 2013

国立感染症研究所細菌第二部

佐々木裕子 木村幸司 新谷三春
増田まり子 甲斐久美子 吉村由美子
瀧世志江 加藤はる 見理 剛
近田俊文 柴山恵吾

<特集関連情報>

JANIS 検査部門データからみたインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンの導入効果

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は, 小児の侵襲性感染症の主要な原因菌であり, 特に髄膜炎の大部分は *H. influenzae* 莢膜型 b 型菌 (Hib) による。一方, Hib ワクチンを導入した国々では侵襲性インフルエンザ菌感染症の著明な減少が報告されている。日本においても2007年1月にHibワクチンが承認, 2008年に販売が開始された。Hib ワクチン導入による効果を検討するため, 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS) 事業検査部門データより, 髄液検体より *H. influenzae* が分離された5歳未満の患者数の推移をまとめた。

JANIS 事業検査部門では, 参加医療機関の細菌検査室データを収集している。今回, 2001年7月～2012年9月までのJANIS 検査部門データから5歳未満の患者より採取された髄液検体のデータを抽出後, 患者単位となるよう重複検体のデータを削除した。JANIS データには莢膜型に関する情報は含まれていないが, 髄液検体より *H. influenzae* が分離された5歳未満の

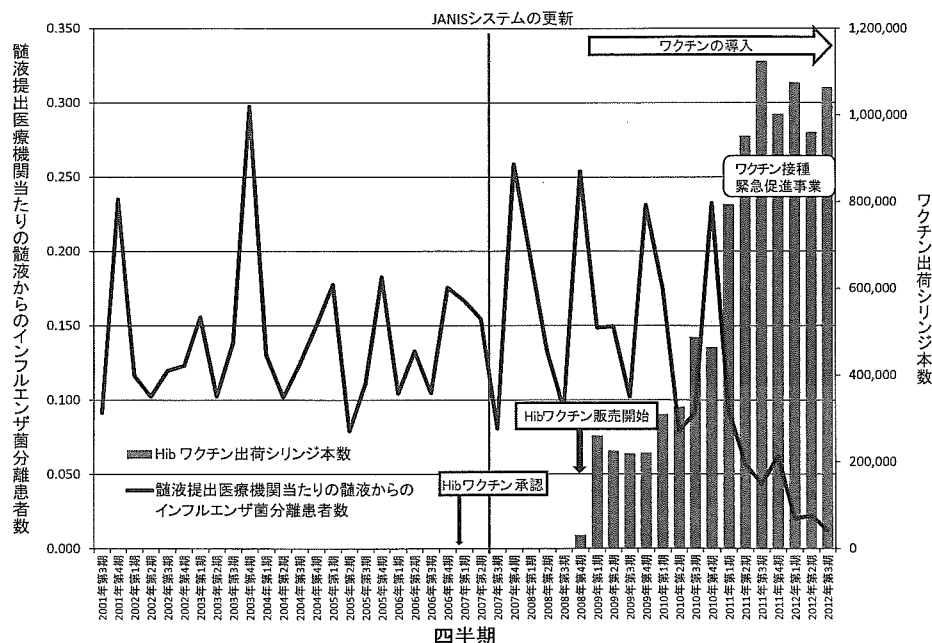


図. 髄液提出医療機関当たりの髄液からのインフルエンザ菌分離患者数 (5歳未満) とHibワクチン出荷シリンジ本数、2001年7月～2012年9月、四半期別

患者に限ることで、侵襲性感染症であるHib髄膜炎の動向を反映できると考えた。また、JANIS参加医療機関数は変動があり、2007年のシステム更新時に倍増、その後も漸増しているため患者数の推移は医療機関当たりの*H. influenzae*分離患者数として示した。Hibワクチン出荷シリンジ本数はサノフィパスツール社の社内資料の提供を受けた。JANISデータの研究利用は統計法第33条に基づく調査票情報の利用承認を得た。

2001年7月～2012年9月の期間中、592施設の5歳未満の患者から採取された髄液検体96,664例のうち、1,258例(1.3%)から*H. influenzae*が分離された。図に4半期ごとの医療機関当たり*H. influenzae*分離患者数とHibワクチン出荷シリンジ本数の推移を示す。例年*H. influenzae*分離患者数は第4期(10～12月)が多く、第3期(7～9月)に最も少なくなる傾向があった。Hibワクチンは、2008年の発売直後は供給不足が問題となったが、厚生労働省によるワクチン接種緊急促進事業が2010年11月に実施される頃には供給体制も整備され、2011年以降はHibワクチン出荷シリンジ本数が2010年に比べて倍増した。ワクチン導入後の2008年以降も2010年までは医療機関当たりの*H. influenzae*分離患者数に大きな変化はみられなかったが、Hibワクチン出荷量の増加に伴い2011年以降は著減した。2008～2012年の*H. influenzae*分離患者数は、年別に、209例、207例、205例、102例、22例であり、2011年には2010年の半数、2012年は1～9月までの9カ月分ではあるが、2010年の5分の1であった。

2008～2012年9月の*H. influenzae*分離患者745例の年齢群を6カ月ごとにみると、6カ月以上1歳未満の群が238例(32%)と最も多く、次いで1歳～1歳6

カ月の群が125例(17%)、6カ月未満の群が101例(14%)であり、症例の約7割が2歳以下の乳幼児であった。患者数が著明に減少した2012年は、22例のうち6カ月未満の群が10例(45%)と、6カ月以上1歳未満の群の5例(23%)を上回り、最も多かった。

日本におけるHibワクチンは、米国に遅れること約20年、2010年11月の子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業により公費助成が始まり、多くの5歳未満児に接種されるようになった。2011年以降にみられたJANIS参加医療機関当たりの*H. influenzae*分離患者数の劇的な減少は、Hibワクチンが普及した効果を反映していると考えられた。また、年齢群別の髄液からの*H. influenzae*分離患者数は、これまで報告されていたように頻発年齢である2歳未満、特に6カ月以上1歳未満の群に多かったが、2012年は6カ月未満の群の症例数が6カ月以上1歳未満の群よりも上回っており、これもHibワクチンの影響が考えられた。

日本においてHibワクチンの導入が遅れた理由の一つとして、侵襲性インフルエンザ菌感染症罹患率が低かったことが挙げられる。しかし、200床以上の医療機関の1/3～1/4を占めるJANIS参加医療機関に限ってもワクチン導入前は年間200例以上のインフルエンザ菌による5歳未満の髄膜炎患者が発生しており、Hibワクチン導入の意義は高かったと考えられる。2013(平成25)年度からは侵襲性インフルエンザ菌感染症が感染症発生動向調査の対象疾患となった。海外では、Hibワクチン導入後、非莢膜型やb以外の莢膜型による感染症が増加することが報告されている。また、Hibワクチンの接種率が低下した場合には、Hib感染症が再び増加することも考えられ、今後も患者および病原体のサーベイランスが重要と考えられた。

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
「新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌
のサーベイランスに関する研究」(H24-新興一般-010)
代表 国立感染症研究所細菌第二部 柴山恵吾

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成プログラム (FETP)

涌井 拓

国立感染症研究所細菌第二部

鈴木里和 柴山恵吾

<特集関連情報>

Hib ワクチン定期接種化に至るまでの経緯と小児ワクチン接種の現状

Hib ワクチン国内導入までの経緯

2007年1月26日に薬事法に基づいて製造販売承認されたインフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b: Hib) ワクチン (以下, Hib ワクチン) は, 2008年12月19日から国内で接種可能になった。当時は任意接種であったことから保護者の費用負担が大きく, 接種希望者数に対してワクチンの供給量が十分でなかったこともあり, 希望者が全員受けられる体制ではなかった。

2010年11月26日から「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」(以下, ワクチン接種緊急促進事業) が始まり, 接種を受けやすい環境が構築された。接種に必要な費用については, 実施主体である市区町村からに加えて, 厚生労働省から臨時特例交付金が交付されることとなり (平成22年11月26日厚生労働省発健1126第13号), 接種に際しての自己負担額が軽減された。

Hib ワクチン接種の一時見合わせ

ワクチン接種緊急促進事業が軌道に乗り始めた2011年3月2日以降に, Hib ワクチン, 小児用肺炎球菌ワクチンを含む同時接種後の死亡報告が相次ぎ, 2011年3月4日に接種が一時見合わせられた。その後, 数名の追加報告があり7名の死亡例について厚生労働省医

薬品等安全対策部会安全対策調査会, 子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会の合同開催で複数回の検討が行われた。

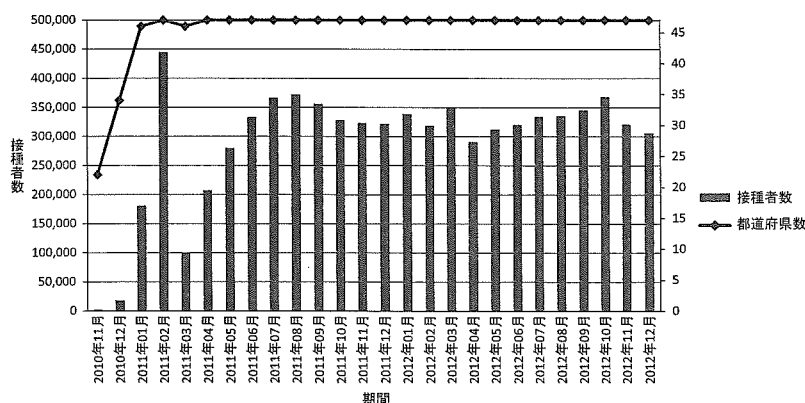
検討の結果, 接種と一連の死亡との間に, 現時点では直接的な明確な因果関係は認められないこと, 接種後の死亡事例で, 接種との因果関係がわからないものは海外でもある程度報告されていること, これまでの国内外の調査では, Hib ワクチンと小児用肺炎球菌あるいはDPT ワクチンなどの複数のワクチンを同時に接種しても, 重い副反応の増加は報告されていないこと等により, 現在得られている知見の範囲では, これらのワクチンの安全性について心配はないとされ [平成22年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (第13回) 及び子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会 (第4回) (合同開催): <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000017imb.html>], 2011年4月1日に接種が再開となった。

一時的に接種者数は激減したがその後回復し, 2011年6月以降は, 概ね30~35万人/月の範囲で接種が実施された (図1)。

予防接種法に基づく定期接種への導入

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会で定期接種化が望ましいとして提言されていた Hib ワクチンは, 2013年の予防接種法改正により, 同年4月1日から定期接種に導入され, A類疾病として実施されることになった (日本の小児における予防接種スケジュール: <http://www.nih.go.jp/niid/ja/component/content/article/320-infectious-diseases/vaccine/2525-vs-schedule.html>)。

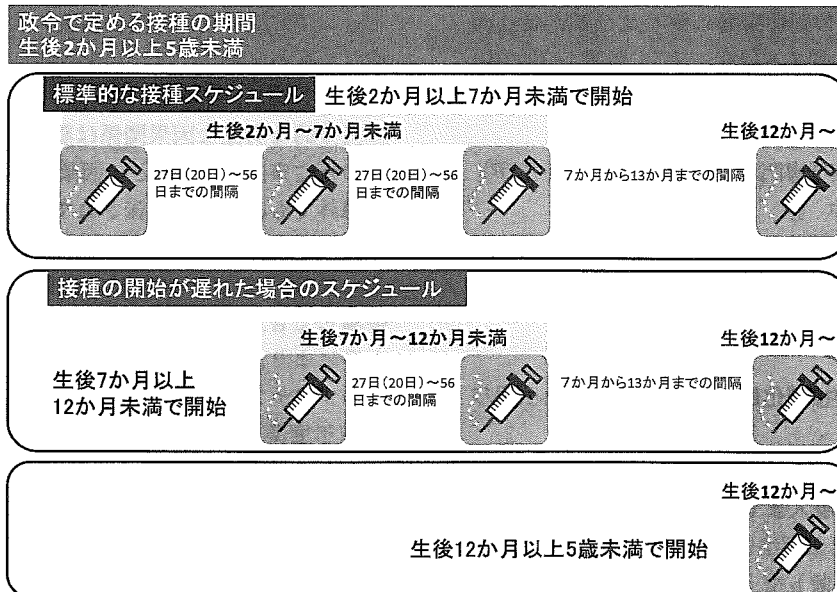
A類疾病は「人から人に伝染することによるその発生及びまん延を予防するため, 又はかかった場合の病状の程度が重篤になり, 若しくは重篤になるおそれがあるもの」として区分され, 従来の一類疾病に相当する。A類疾病は, 国の積極的勧奨があり, 保護者は子どもに受けさせるように努める義務 (努力義務) があるワクチンである。



平成24年度第7回医薬品等安全対策部会安全対策調査会, 第3回子宮頸がん等ワクチン, 第2回インフルエンザワクチン, 第2回不活化ポリオワクチン, 第1回日本脳炎ワクチン予防接種後副反応検討会 (合同開催) 資料より作成

図1. 月別Hibワクチン接種者数および事業実施都道府県数

図2. Hibワクチンの接種スケジュール

表1. 日本で接種可能なワクチンの種類
(2013年6月現在)

26種類

+ 備蓄2種類(痘そうワクチン、A/H5N1亜型インフルエンザワクチン)

定期接種 (対象年齢は政令で規定)		任意接種	
生	BCG	生	ポリオ
	麻疹風疹混合(MR)		流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)
	麻疹		水痘
	風疹		黄熱
不活化	DPT(ジフテリア・破傷風・百日咳混合)		ロタウイルス(1価、5価)
	DT(ジフテリア・破傷風混合)	不活化	B型肝炎
	インフルエンザ		破傷風トキソイド
	IPV(不活化ポリオ)		成人用ジフテリアトキソイド
	DPT-IPV(ジフテリア・破傷風・百日咳・不活化ポリオ混合)		A型肝炎
	日本脳炎(乾燥細胞培養)		狂犬病
	肺炎球菌(7価結合型)		肺炎球菌(23価多糖体)
	インフルエンザ菌b型(Hib)	定期接種対象ワクチンを政令で定められた年齢以外で受ける場合	
HPV(ヒトパピローマウイルス)2価、4価		※下線は最近8年間に接種可能になったワクチン	

接種方法

生後2か月以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として生後2か月以上7か月未満で接種を開始し、27日(医師が必要と認めた場合には20日)から56日までの間隔をおいて3回、接種開始が生後7か月以上12か月未満の場合は、27日(医師が必要と認めた場合には、20日)から56日までの間隔をおいて2回皮下接種する。追加接種は、上記いずれの場合も、初回接種終了後7か月から13か月までの間隔をおいて1回皮下に接種する。接種開始が1歳以上5歳未満の場合、通常、1回皮下接種する(図2)。

ただし、初回接種および追加接種において、発熱や急性疾患等のやむを得ない事情により、27日(医師が必要と認めた場合には20日)から56日までの間隔また

は7か月から13か月までの間隔で接種が実施できなかった者については、その要因が解消された後、政令で定める接種の期間内に、速やかに実施した場合、当該接種間隔を超えて接種したとしても、接種間隔内における接種とみなされ、定期接種として取り扱われる。

接種スケジュールの立て方

乳幼児の接種スケジュールは過密であり、特にHibワクチンが対象となる乳児期前半は接種するワクチンが多く、現在国内で接種可能なワクチン(表1)の中から定期接種、任意接種ともに希望した場合、同時に受けるワクチンの本数あるいは受診回数のいずれかが多くなる。

感染症疫学センターでは、乳幼児期の接種スケジュールが過密であることから、接種のスケジュール案を複

数紹介し、接種の際の参考資料として例示している[乳幼児予防接種スケジュール(0～6歳), <http://www.nih.go.jp/niid/ja/component/content/article/320-infectious-diseases/vaccine/2525-v-schedule.html>]。同時接種を希望する場合、単独接種を希望する場合、DPTワクチンと不活化ポリオ(IPV)ワクチンを別々に接種する場合、DPT-IPVワクチンを接種する場合で合計6通りの案を作成した。

しかし、接種のスケジュールは、①今周りで流行している感染症、②発症すると重篤になる疾患、③被接種者の生活環境(例:集団生活の有無、兄弟姉妹の有無、海外渡航の有無等)、④被接種者の基礎疾患の有無、⑤自治体によっては集団接種で実施しているところがあるので、その日程など、被接種者の体調と周りの環境を総合的に考えて、最適な接種スケジュールをかりつけの小児科医と保護者と相談して決めることが望まれる。

おわりに

Hibワクチンの効果により、Hibによる侵襲性感染症の患者数は激減している(本号10ページ参照)。接種を受けたことによる効果と、接種後に起こる副反応について正しく理解した上で、接種を受けられる環境を構築していくことが、理解される予防接種に繋がると考える。疾患を正しく理解することは、予防接種を正しく理解することにも繋がる。ワクチンならびに予防接種で予防可能な疾患の理解を深めることが大切である。

国立感染症研究所感染症疫学センター 多屋馨子

<速報>

タイからのB3型麻疹ウイルス輸入例 ― 福岡市

2013年5月、タイからのB3型麻疹ウイルス輸入例が確認されたのでその概要を報告する。

症例は32歳、男性。ワクチン接種歴は不明。4月7～18日にかけて、タイのバンコクに滞在。帰国後、東京で仕事を行い、4月21日から福岡に滞在。4月25日より40℃の発熱、4月26日より発疹(丘疹)が出現し、5月1日に福岡市内の医療機関を受診、入院した。初診時の症状として、体温39.7℃、全身の融合傾向を伴う丘疹、Koplik斑様の口内炎、上気道炎、頸部リンパ節腫脹、肝機能障害、下痢、血尿、蛋白尿が認められた。自然経過にて症状は軽快し、5月7日に退院した。5月1日に採取された血液の抗体検査では麻疹IgG 6.0、IgM 7.71で陽性であり、5月15日の再検査ではIgG 30.8、IgM 7.91とIgGの有意な上昇を認めた。

麻疹として届出があったため、当所で麻疹ウイルス遺伝子検査を実施した。検体は、5月15日に採取された尿・咽頭ぬぐい液・血漿・末梢血単核球細胞を使用した。病原体検出マニュアル記載のRT-PCR法によりHA遺伝子およびN遺伝子の検査を行った結

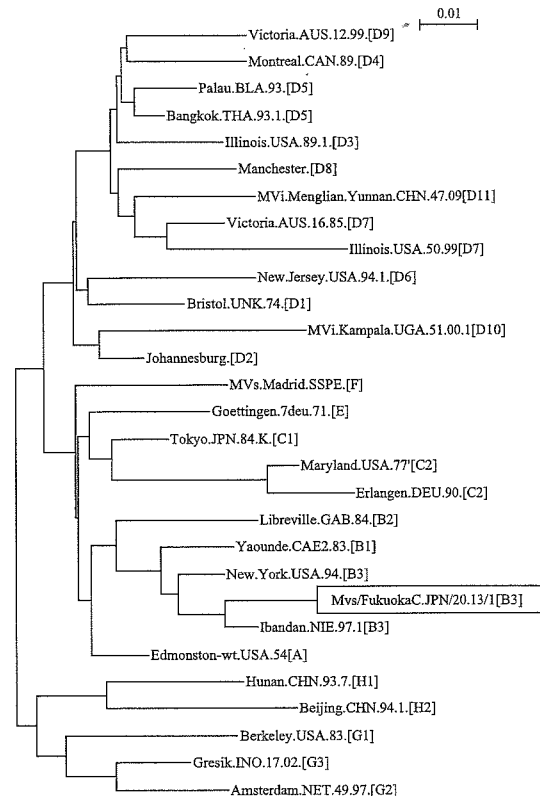


図1. 麻疹ウイルスN遺伝子(450bp)に基づく分子系統樹

果、HA遺伝子はすべて陰性であり、N遺伝子は、尿・咽頭ぬぐい液・末梢血単核球細胞が陽性であった。陽性であったN遺伝子のRT-PCR増幅産物を使用し、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定した。得られた塩基配列について系統樹解析を行ったところ、B3型麻疹ウイルスであることがわかった(図1)。

なお、報告されているB3型麻疹ウイルスの遺伝子情報から、B3型麻疹ウイルスHA遺伝子とHA遺伝子検出用MHR2プライマーとの相同性が低いため、HA遺伝子が増幅しなかった可能性が考えられた。そこで、MHR2プライマーを用いないSemi-nested PCR法を試みたところ、咽頭ぬぐい液・末梢血単核球細胞からHA遺伝子が検出された。今回のように、病原体検出マニュアルに記載された方法のいずれかの遺伝子が検出されない場合もあるので、HA遺伝子・N遺伝子検出系を併用することがより確実な診断につながると考えられた。

日本では、B3型麻疹ウイルスが検出された報告は過去になく、本症例が初めてである。B3型は主にアフリカで流行している株であるが、近年はヨーロッパ・カナダ等からの報告も増えている¹⁾。アジアでの報告は少なく、現在までにタイでの報告はない。しかし、今回の症例はタイへの渡航歴があり、潜伏期間を考慮すると、タイからの輸入例であると考えられ、タイでもB3型が存在している可能性があると考えられた。

また、麻疹は非常に感染力が強く2次感染への注意が必要である。本症例では、症状発現後より入院ま

で1週間を要しており、その間2次感染のリスクがあったと推定されるが、帰国後、東京および福岡での接触者に発症者は出ていない。また、入院後より症状消失までは、個室隔離が行われており、入院後の2次感染のリスクは低かったと考えられた。

麻しんはワクチン接種率の向上により大幅に患者数が減少しているが、依然として輸入例は存在しているため、分子疫学調査により感染経路等を明らかにすることは今後の麻しん対策にとって重要であると考え。

参考文献

1) IASR 34: 24-25, 2013

福岡市保健環境研究所

梶山桂子 古川英臣 宮代 守 佐藤正雄

福岡市城南区保健福祉センター

伊藤孝子 酒井由美子

福岡市保健福祉局保健予防課

植山 誠 眞野理恵子 衣笠有紀

福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科

戸川 温 高田 徹 田村和夫

国立感染症研究所ウイルス第三部第1室

駒瀬勝啓

<速報>

2010年1月～2013年3月における手足口病およびヘルパンギーナ患者検体からのエンテロウイルス検出状況——石川県

石川県における2010年1月（第1週；1月4～10日）

～2013年3月（第13週；3月25～31日）の手足口病およびヘルパンギーナ患者検体からのエンテロウイルス検出状況を報告する。

患者発生状況：2010年第1週～2013年第13週の感染症発生動向調査による石川県における手足口病およびヘルパンギーナ患者報告数の週別推移を図1に示した。

石川県における手足口病患者報告数のピークは、2010年は第28週（7月12～18日）であった。2011年は第31週（8月1～7日）にピークとなり、その後減少傾向にあったが、第43週（10月24～30日）から再び増加傾向となり、第51週（12月19～25日）にピークとなり、その後減少した。2012年は2010年、2011年と比較し、患者報告数が少なく、そのピークは、第37週（9月10～16日）であった。これ以降も患者報告があり、2012年第49週（12月3～9日）～第52週（12月24～30日）および2013年第7週（2月11～17日）～第11週（3月11～17日）にも患者報告数の増加がみられた。

一方、ヘルパンギーナ患者報告数のピークは、2010年は第28週（7月12～18日）、2011年は第31週（8月1～7日）、2012年は第30週（7月23～29日）であり、いずれもほぼ同時期であり、流行の規模も同様であった。

エンテロウイルス検出状況：2010年1月～2013年3月末までに、石川県内の病原体定点医療機関から搬入された手足口病およびヘルパンギーナ患者から採取された検体（咽頭ぬぐい液）について、培養細胞によるウイルス分離および、検体からのエンテロウイルス遺

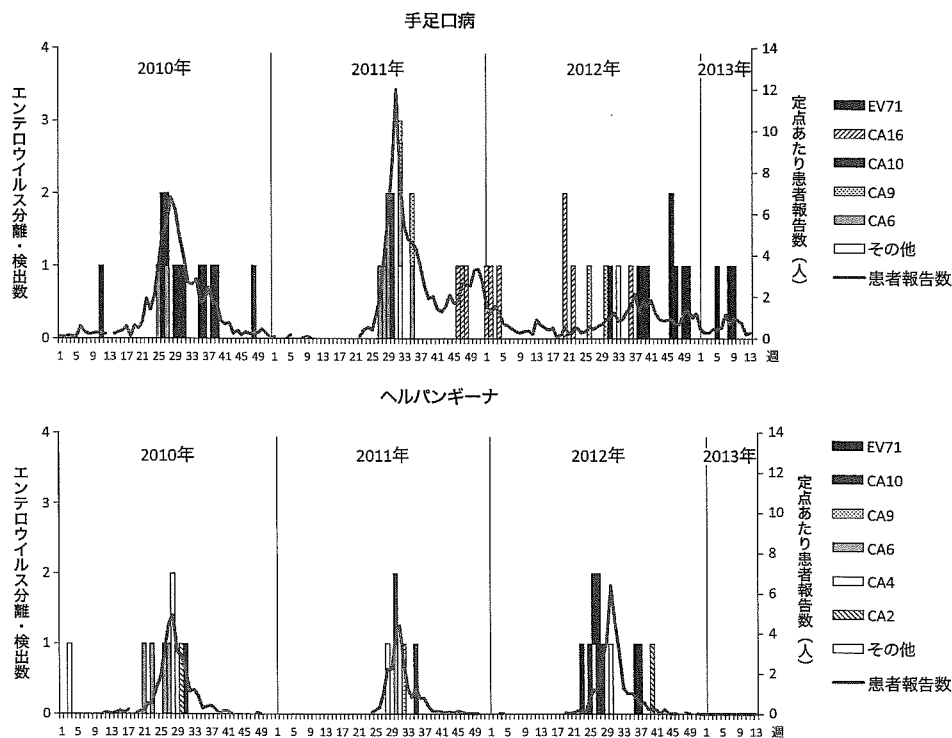


図1. 手足口病およびヘルパンギーナ患者検体からの検体採取週別エンテロウイルス検出状況(2010年第1週～2013年第13週)

表1. 手足口病およびヘルパンギーナ患者検体からのエンテロウイルス検出状況 (2010年第1週～2013年第13週)

手足口病					ヘルパンギーナ				
	2010年	2011年	2012年	2013年 ～第13週		2010年	2011年	2012年	2013年 ～第13週
検体数	27	33	29	5	検体数	12	8	13	0
エンテロウイルス 分離・検出数 (%)	14 (51.9)	14 (42.4)	19 (65.5)	3 (60.0)	エンテロウイルス 分離・検出数 (%)	9 (75.0)	5 (62.5)	12 (92.3)	-
分離・ 検出ウ イル ス (内訳)	EV71	12	9	3	EV71	1	2		
	CVA6	2	6		CVA2	1	1		
	CVA9		2	2	CVA3	1			
	CVA10		2		CVA4	2	3		
	CVA16		3	7	CVA6	4	1		
	Echo3		1		CVA9		1		
	Echo7		1		CVA10		2	6	
					CVB1		1		

伝子検出を行い、いずれかの方法で陽性となった検体の数を集計した。ウイルス分離では、2種類 (Vero, RD-A) の培養細胞を用い、CPEを形成したものについては、国立感染症研究所から分与を受けた抗血清にて中和試験を行いウイルスの同定を行った。一方、検体からの遺伝子検出については、咽頭ぬぐい液からRNAを抽出したのち、VP4-VP2部分領域を目的としたsemi-nested-PCR法¹⁾によりDNAを増幅し、ダイレクトシーケンス法によりVP4-VP2部分領域 (615bp) の塩基配列を決定し、NCBI BLASTを用いた相同性検索により同定を行った。エンテロウイルス71型 (EV71) のsubgenogroupはVP1領域に基づいた分類であるため、VP4領域よりsubgenogroupを直接決めることは困難である。このためGenBankに登録されているsubgenogroupが既知のEV71全長配列情報より得られたVP4領域 (207bp) を各subgenogroupの参照配列とし、検出したEV71の一部とともに系統樹解析を行うことでsubgenogroupを類推した。

搬入された手足口病患者検体94検体のうち50検体 (53.2%) から、ヘルパンギーナ患者検体33検体のうち26検体 (78.8%) からエンテロウイルスが分離・検出された (表1)。検体採取週別の手足口病およびヘルパンギーナ患者検体からのエンテロウイルス分離・検出状況を前ページ図1に示す。

手足口病患者検体から、2010年はEV71が主に分離・検出された。2011年は第27週 (7月4～10日)～第35週 (8月29日～9月4日) にかけてコクサッキーウイルスA6型 (CVA6)、第46週 (11月14～20日)～2012年第4週 (1月23～29日) にかけてCVA16、2012年第38週 (9月17～23日)～2013年第9週 (2月25日～3月3日) にかけてはEV71が主に分離・検出された。

一方、ヘルパンギーナ患者検体から分離・検出されたエンテロウイルスは、CVA10, CVA6, CVA4, CVA2, CVA9, CVB1, EV71など多岐にわたっていた。

検出されたEV71のうち、手足口病患者由来の19検体、ヘルパンギーナ患者由来の2検体について系統樹解析を実施した結果、2010年に検出されたEV71の

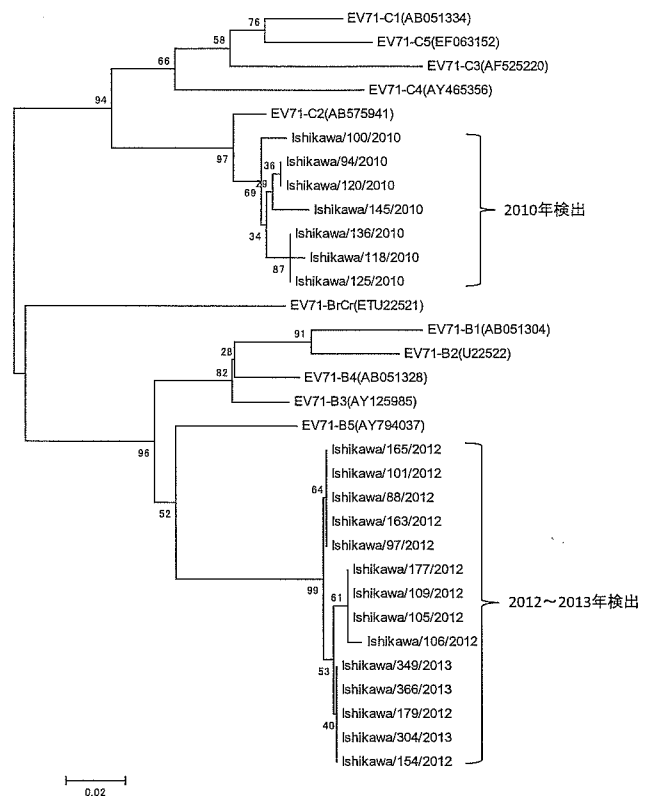


図2. EV71 VP4領域 (207bp) での系統樹

subgenogroupはC2、2012～2013年に検出されたEV71のsubgenogroupはB5と類推された (図2)。

石川県では、ヘルパンギーナ患者検体から様々なエンテロウイルスが分離・検出されている。一方、手足口病患者検体からは、2010年はEV71 subgenogroup C2、2011年はCVA6およびCVA16、2012～2013年3月にかけてはEV71 subgenogroup B5が主に分離・検出されており、全国と同様の傾向を示した^{2,3)}。

石川県における手足口病患者報告数は年ごとに異なり、また、2011年、2012年は、冬季にも患者報告数の増加がみられた。市中に流行する原因ウイルスの違いが、手足口病患者発生状況に影響した可能性が示唆されることから、ウイルス型別を含めたサーベイランスが重要であると考えられる。

今後は分離株を用いて、VP1 領域の遺伝子解析を進める予定である。

参考文献

- 1) 山崎謙治, 他, 感染症学雑誌 75: 909-915, 2001
- 2) IASR 33: 55-56, 2012
- 3) IASR 34: 9-10, 2013

石川県保健環境センター

児玉洋江 成相絵里 崎川曜子

<速報>

当初は水痘を疑って対策を行ったCA6による手足口病の1例 ― 臨床現場からの報告

2013年6月10日, 当院 Infection Control Team (ICT) に小児科から小児科病棟内にある小児集中治療室 (PICU) で水痘疑い症例が発生したとの連絡が入った。当該患児は5月中旬よりPICUに収容されており, 同室に収容されている他の児との直接の接触はなかったが, 水痘は空気感染を感染経路に持つ極めて感染力の強い感染症であり, また発疹が6月8日から出現していたことから感染拡大防止対策の早急な立案と実施が求められていた。ICTは直ちに小児科病棟に赴き, 小児科と共同で対策に当たった。以下にその結果を記述する。

症例: 2歳0カ月 女児

基礎疾患: ダウン症, 心室中隔欠損, 肺高血圧症

水痘罹患歴・水痘ワクチン接種歴: ともに無し

現病歴: 2013年5月16日に喘鳴が出現, 低酸素血症をきたして当院小児科病棟にあるPICUに入院。低酸素血症は順調に改善して退院も予定されていたが, 6月8日に臀部を中心に限局した発赤を伴う丘疹が多数出現し, 6月10日には両上下肢, 顔面等全身に同様の丘疹が多発, 一部水疱形成をきたした。発疹出現に伴った発熱はみられなかった。

小児科病棟にて協議を行い, 当該患児の隔離, PICUの使用制限, また同室児の発症予防策として6月14日から抗水痘・带状疱疹ウイルス薬の内服を開始すること等が決定された。一方, 当該患児の発疹は両上下肢に多発しているものの体幹部にはほとんど認められておらず, 頭皮にはみられなかった。丘疹は5mm程度と水痘に矛盾しない大きさであったが水疱形成の程度は軽く, 痂皮化しているものではなく, また色素沈着しているものもなかった。PICU入室後26日目に発疹が出現していたこと等からも, 当該患児の水痘発症の可能性は否定できないものの, 2011年に全国的に流行したコクサッキーウイルスA6 (CA6) による手足口病に類する感染症を発症している可能性が考えられた。

既に水痘・带状疱疹ウイルスに対する特異的検査のための検体提出は行われていたが, 協議を行った結果, エンテロウイルスの感染を検知するための検査につい

ても, 当該患児の咽頭ぬぐい液, 水疱内液, 糞便の3検体を採取し, 実施することとなった。

水痘・带状疱疹ウイルスに対する特異的検査の結果は6月12日に明らかとなり, 血清検査による特異的IgG, IgMはともに陰性, また水疱内液に対する同ウイルス特異的抗原検査も陰性であった。また, 同日のうちに咽頭ぬぐい液, 水疱内液, 糞便の3検体すべてからPCR検査によりエンテロウイルスの存在が明らかとなった。この連絡を受け, 当院ではPICUの使用制限を解除し, 当該患児の水痘の治療を中止するとともに, 14日から開始予定であった同室児達への水痘発症予防内服も中止とし, 接触感染予防策の強化維持に努めることとした。その後14日にはVP1領域の塩基配列が決定され, 3検体由来のエンテロウイルスはすべてCA6であると同定され, 当該患児はCA6による手足口病であると確定診断された。

手足口病の原因ウイルスはエンテロウイルスであり, これまでは主にコクサッキーウイルスA16 (CA16) やエンテロウイルス71 (EV71) によるとされてきたが, 2009年頃からCA6を病原とする手足口病が多くみられるようになり, 2011年はCA6による手足口病が全国的に大きく流行したことは記憶に新しい (IASR Vol. 33, No. 3, March, 2012: <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-vol33/1750-iasr-385.html> 参照)。CA6を病原とする手足口病は, 水疱がかなり大きく, 四肢末端に限局せずに広範囲に認められるといった臨床的特徴がある。本症例は, CA6による手足口病に矛盾しない臨床所見であったが, 水痘であった場合の同室児への影響の大きさを考え, 検査によって手足口病であることがほぼ確定し, 水痘が否定されるまでは水痘に対する対策を続行する方針であった。その後の迅速な検査対応により, 水痘発症阻止のための予防内服は実施前に中止となり, またPICUの使用制限も早期に解除できた。なお, 今後はCA6による手足口病の特徴である爪甲脱落症について注意していく必要がある。

本年はこれまでのところ, 2011年に続いてCA6を病原とする手足口病の割合が多くを占めており (国立感染症研究所ホームページ: <https://nesid3g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data37j.pdf> 参照), 今後の発生動向の推移に注意が必要であると思われる。

大阪府済生会中津病院 ICT

安井良則 堀越敦子 田中敬雄

同小児科 大和謙二 末廣 豊

国立感染症研究所感染症疫学センター第4室

藤本嗣人 小長谷昌未 花岡 希

<速報>

アストロウイルスによる胃腸炎集団事例 ― 千葉県

2013年3月に、千葉県では初めてのアストロウイルスによる胃腸炎の集団事例が2例発生したので報告する。

事例1：2013年3月18日、県南西部にある小学校において3月8日から、嘔吐、下痢、発熱症状による欠席者が増加していると保健所に報告があった。3月8～21日までの間に、全校生徒89名中20名が発症しており、職員14名に有症者はいなかった。発症割合は表1のとおりだった。主な症状は発熱、嘔吐、下痢であった。保健所でノロウイルスが検出されなかったことから、搬入された便8検体について、サポウイルス、A群ロタウイルス、C群ロタウイルス、アストロウイルスの検出を実施したところ、8検体すべてからアストロウイルス5型が検出された。

事例2：2013年3月21日、事例1と同一管内保育所において、3月13日ごろから、嘔吐、下痢による欠席者が増加していると保健所に報告があった。3月13～23日までの間に全園児154名中15名で有症者がみられ、職員33名に有症者はいなかった。発症割合は表2のとおりだった。主な症状は嘔吐、下痢であった。保健所でノロウイルスが検出されなかったことから、搬入された便11検体について、サポウイルス、アストロウイルスの検出を実施したところ、11検体中9検体からアストロウイルス4型が検出された。

当所におけるアストロウイルスの検出は、リアルタイムPCRを行った。遺伝子型の決定には、ORF2の5'末端側724bpの領域の系統樹解析を行った(図)。

2事例とも同一保健所管内の発生であるが、市町村が異なり、直接的な関連性は見出せなかった。また、どちらの事例も保健所の詳細な疫学調査によって食中

表1. 事例1の発症者数, 発症率

	総児童数(人)	発症児数(人)	発症率(%)
1年生	13	1	8
2年生	14	6	43
3年生	17	10	59
4年生	19	2	11
5年生	11	1	10
6年生	15	0	0
計	89	20	22

表2. 事例2の発症者数, 発症率

	総園児数(人)	発症園児数(人)	発症率(%)
0歳児	3	0	0
1歳児	22	5	23
2歳児	22	2	9
3歳児	41	3	7
4歳児	30	3	10
5歳児	36	2	6
計	154	15	10

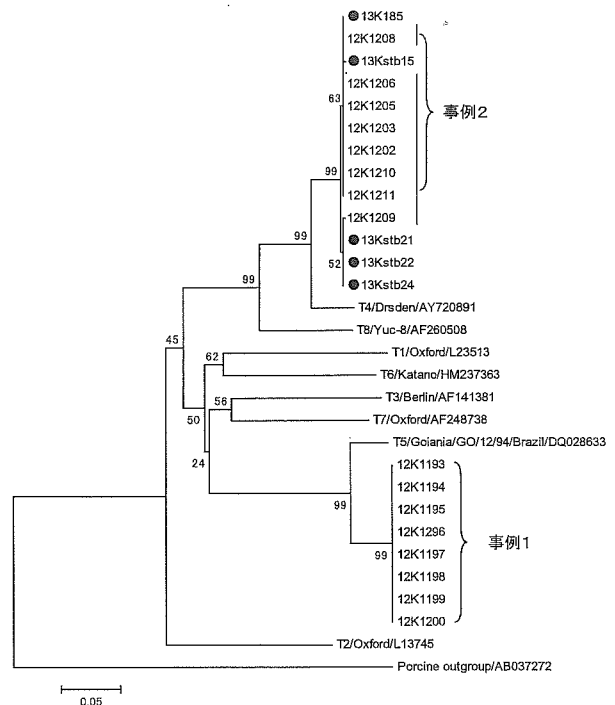


図. 系統樹解析(ORF2の5'末端側724bp)

●: 県南部の散発例

毒は否定されている。

同時期に、県南部において散発の急性胃腸炎患者からアストロウイルス4型が5件検出された(図)。5件中4件は3月中に採取されたものであり、残りの1件は集団事例が発生した保健所管内で4月中旬に採取されたものであった。県内のその他の地域の病原体定点におけるアストロウイルスの検出は、4月初めに千葉市内でアストロウイルス4型が3例検出されていた。これらのことから、県中央部から南部においてアストロウイルスが小規模に流行していたものと考えられた。

2事例の症状をみると、事例1では発熱を訴えた有症者が、症状の確認ができた17名中11名だったのに対し、事例2では15名中1名であった。この差が、発症年齢層の違いによるものなのか、それとも遺伝子型の違いによるものなのか、要因は不明である。

アストロウイルスは、主に乳幼児に感染性胃腸炎を引き起こすウイルスとして知られており、感染性胃腸炎を引き起こすウイルスの中でも検出率は低いことも知られている。2010/11シーズン、2011/12シーズンの病原体検出情報においても、感染性胃腸炎の検体から検出されたウイルスの中でも2.5%前後であった。

アストロウイルスは、乳幼児の散発例から検出されることが多いが、今回、小学校の集団事例において検出されたことは注目すべき点である。また、高齢者施設での感染事例の報告¹⁾があることから、検出率が低いとはいえ、注視する必要があると考える。

最後に、強化サーベイランスにご協力いただいた医療機関のみなさまに深謝いたします。

参考文献

- 1) Marshall JA, *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 26: 67-71, 2007

千葉県衛生研究所ウイルス研究室
堀田千恵美 小倉 惇 仁和岳史
平良雅克 小川知子
千葉県君津健康福祉センター疾病対策課
岡本恵子 檀谷幸子 西原有里子
橋本裕香

<速報>

2012/13シーズンに宮城県で検出されたサポウイルスの遺伝子型について

2012年8月～2013年4月の間に県内の急性胃腸炎患者および下水処理施設の流入下水、処理下水から検出されたサポウイルス (SaV) の分子疫学解析の結果を報告する。

材料と方法：急性胃腸炎患者糞便乳剤およびポリエ

チレングリコール法によって50倍濃縮した下水処理施設の流入下水、500倍濃縮した同処理下水から QIAamp Viral RNA mini kit (QIAGEN) でRNAを抽出後、ランダムプライマーでcDNAを合成し、SaVのVP1領域増幅を標的としたnested PCR (1st PCR: F13/F14-R13/R14, 2nd PCR: F22/R2)¹⁾を行った。その後、SaV 遺伝子のカプシド領域の一部 (260nt) についてダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、既報の分子疫学的分類²⁾に基づいてSaVの遺伝子型を解析した。

結果および考察

2012 (平成24) 年度感染症発生動向調査の期間中、2013年1～3月にかけて感染性胃腸炎患者から9株 [GI.1 (n=2), GI.2 (n=6), GII.1 (n=1)], 2013年4月に保育所で発生した感染性胃腸炎の集団発生1事例から5株 (GI.2), 2013年4月に発生した有症苦情事例で検出された3株 (GI.2), さらに2012年8月～2013年2月にかけて県内の下水処理施設の流入下水から5株 (GI.2), 処理下水から2株 [GI.1 (n=1), GI.2 (n=1)]

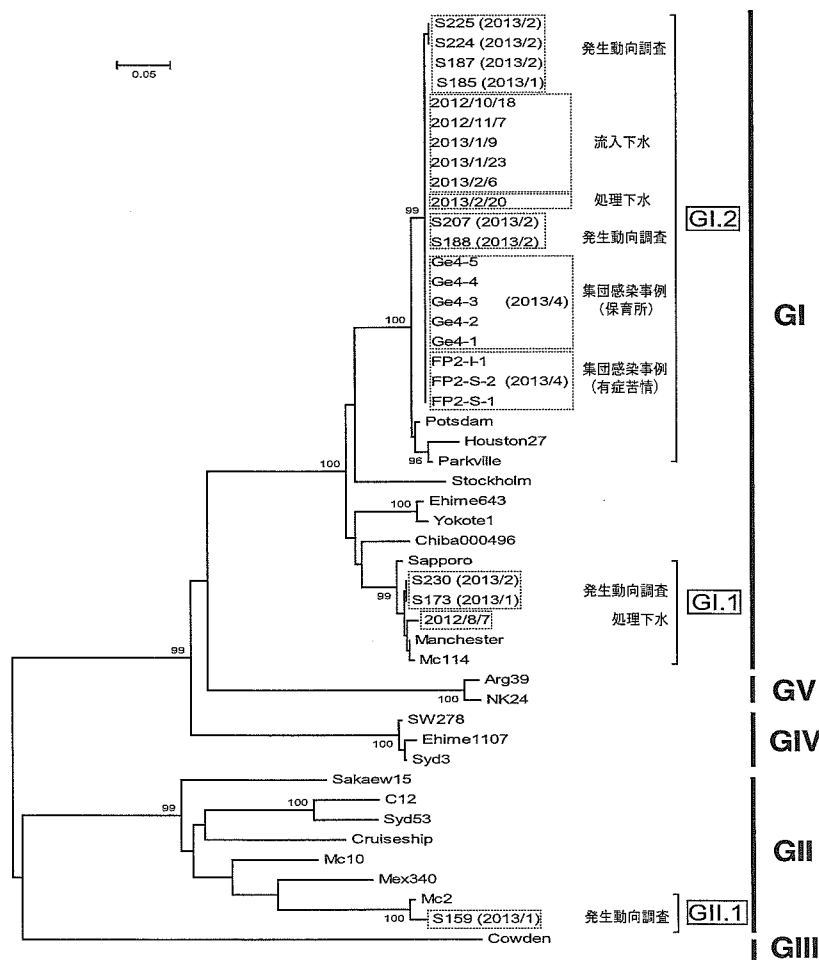


図1. SaV 遺伝子のVP1領域の一部 (260nt) の塩基配列に基づいて作成した系統樹

The tree was generated using the neighbor-joining method. The bootstrap values correspond to 100 replications.

The number on each branch indicates the bootstrap value, where a value higher than 95 is indicated.

The scale represents nucleotide substitutions per site.

GenBank accession numbers for the reference strains are as follows: Arg39, AY289803; C12, AY603425; Chiba000496, AJ412800; Cowden, AF182760; Cruiseship, AY289804; Ehime643, DQ366345; Ehime1107, DQ058829; Houston27, U95644; Manchester, X86560; Mc2, AY237419; Mc10, AY237420; Mc114, AY237422; Mex340, AF435812; NK24, AY646856; Parkville, U73124; Potsdam, AF294739; Sapporo, U65427; Sakaew15, AY646855; Stockholm, AF194182; SW278, DQ125333; Syd3, DQ104357; Syd53, DQ104360; and Yokote1, AB253740.

のSaVが検出された(前ページ図1)。臨床検体および下水ともにGI.2株が最も多く検出された。また、今回検出されたGI.2株は臨床検体、下水いずれも、系統樹上同一のクラスターを形成したため(前ページ図1)、極めて類似した株が2012年10月～2013年4月の間に県内で流行していたことが示唆された。

2013年1～4月に県内の急性胃腸炎患者から検出されたGI.2株が2012年10月～2013年2月にかけて下水処理施設の流入下水から検出されていたことから、感染症発生動向調査に加え、流入下水を対象としたSaVのモニタリングを行うことで地域流行株の把握、早期探知ができる可能性がある。

謝辞: 本調査の一部は平成24年度公衆衛生振興会の特別研究助成によって行われた。

参考文献

- 1) Okada, *et al.*, Arch Virol 151: 2503-2509, 2006
- 2) Oka, *et al.*, Arch Virol 157: 349-352, 2012

宮城県保健環境センター微生物部
植木 洋 木村俊介 鈴木優子
阿部美和 佐藤俊郎

<国内情報>

フタトゲチマダニ刺咬後に早期診断され良好な経過をたどった重症熱性血小板減少症候群の1例

2013年1月に国内で初めて重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスによる感染症患者が報告された¹⁾。その後、西日本で19例の報告があり、うち9例が死亡している(2013年5月27日現在)。今回、比較的発症早期から臨床経過が追え、医療介入により良好な経過をたどったSFTSの1例を経験したので報告する。

症例は徳島県在住の73歳男性(海外渡航歴と3カ月以内の県外移動歴なし)、2013年5月1日に自宅近くで農作業をしていたことが確認されている。同年5月5日左側腹部を刺咬中のマダニに気づき、家人によりほぼ完全な状態で摘除されている。5月6日に感冒様症状を自覚し、翌5月7日(マダニ刺咬後7日目)に発熱と嘔吐、下痢などの症状が出現したため当院初診となった(第1病日)。来院時現症では体温38.0℃、発熱に伴う顔面の紅潮はみられるものの明らかな紅斑や皮疹はみられず、嘔気、下痢症状と臍周囲に軽度の圧痛がみられた。両頸部、腋窩および鼠径リンパ節の腫脹はなく、左側腹部にマダニによる刺咬痕およびその周囲に径約2cmの円形発赤がみられた。なお、刺咬していたマダニは馬原アカリ医学研究所にてフタトゲチマダニ成虫雌と同定され、飽血に近い状態であった(6月28日現在生存、産卵あり)。初診時の血液検査所見では末梢血白血球数3,000/mm³、血小板数17.1万/mm³、CRP 0.32 mg/dL、AST 37 IU/L、ALT 21 IU/L、LDH 285 IU/L、CK 52 IU/L、一般尿所見では尿蛋

白(±)、潜血(±)であった。受診時よりダニ媒介リケッチア感染症(日本紅斑熱やツツガムシ病)が強く疑われたため補液とともにミノサイクリン塩酸塩(200 mg/日)が投与された。第3病日には体温38.1℃、腹部症状に加えて頭痛、全身倦怠感の増強がみられた。血液検査所見では末梢血白血球数1,300/mm³、血小板数11.3万/mm³、CRP 0.24 mg/dL、AST 85 IU/L、ALT 42 IU/L、LDH 391 IU/Lと白血球数の著減と血小板数の減少傾向がみられた。この臨床経過からSFTSを疑い保健所に検査を依頼した。第4病日には体温37.5℃、自覚症状の改善がみられたものの、末梢血白血球数1,300/mm³(好中球39%、単球8%、リンパ球53%)、血小板数10.3万/mm³、CRP 0.11 mg/dL、AST 92 IU/L、ALT 43 IU/L、LDH 328 IU/L、CK 352 IU/Lとさらに血小板数の減少がみられた。日本紅斑熱等ダニ媒介性リケッチア感染症を考慮して塩酸シプロフロキサシン(400 mg/日)を追加投与した。同日午後に徳島大学病院入院となった。夕刻には前日提出した血液のSFTSウイルスRT-PCR 疑陽性と報告され、抗ウイルス剤(リバビリン)が追加された。第7病日のフェリチンは2,172 ng/mlと著増し、第8病日(マダニ刺咬後14日目)に血小板数5.0万/mm³と最低値を示した。以後順調に病状改善し、重篤な出血傾向や多臓器不全を来すことなく、5月21日(第15病日)軽快退院した。

この間、5月15日に国立感染症研究所からの報告にて急性期血液からのSFTSウイルス遺伝子の増幅によりSFTSウイルス陽性と確認され、徳島県より本県初発例として公表された。

これまでの日本国内での報告^{2,3)}では患者の病状が重篤化あるいは死亡後にSFTSウイルスの検出もしくは抗体陽性結果より診断された症例が多く、治療中のSFTSウイルス感染の判明は少ない。本症例は発病初期より詳細に臨床経過が観察され、治癒しえた本邦初の報告と思われる。中国⁴⁻⁶⁾では241例のSFTSウイルス感染疑い例のうち171例がRT-PCRや抗体検査で陽性を呈した。171例のうち21例が死亡(致死率12%)している。患者年齢も73歳と壮年から高年に多いとする中国からの報告に合致し、本例の発生時期は5月であり、中国から報告されているマダニが活発となる4～11月に一致している。

本例ではマダニ刺咬後6日目より感冒症状を自覚し、7日目(第1病日)には発熱、消化器症状が出現した。しかし、血液学的に血小板数減少や肝障害はほとんどみられず、白血球数の減少傾向がみられた程度であったが、第3病日には著明な白血球数減少、血小板数減少、肝障害などが出現している。鹿児島県内で発症、死亡した症例についてもマダニが付着してから6～8日後に発熱や腹部症状がみられている。本例では病初期からの経過を通してCRPの上昇はみられず、

これはウイルス感染に認められる所見で日本紅斑熱やツツガムシ病とは異なる所見であった。CKについては病初期での上昇はなく、第4病日になって上昇がみられた。なお、経過中血清フェリチンは著増し、血球貪食状態の反映と考えられた。本例では臨床症状の出現が検査値異常の出現より早期であった。マダニとの関連が疑われ、発熱、消化器症状があり、白血球数の増加がなくCRPが陰性のときには、症例定義に合致していない場合でも本症を強く疑うべきである。

治療に関してリバビリン使用の報告はあるが、その有効性については確認されていない。本例ではダニ媒介性リケッチャ感染症が疑われたため発症当初よりミノサイクリン塩酸塩が使用され、塩酸シプロフロキサシンが追加投与されている。日本紅斑熱の重症例には、テトラサイクリン系とニューキノロン系抗菌薬による併用療法の有用性が報告されている⁷⁾。SFTSにおいては今後の治療例における治療内容の蓄積、経時的な抗体価の推移やサイトカインの測定などの詳細な解析が待たれる。

今までにマダニから検出されたSFTSウイルス遺伝子は、患者から分離されたものとは完全には一致できていないとの報告もある⁸⁾。本例は、フタトゲチマダニ刺咬によりSFTSを発症したことが確認された本邦初の患者であり、そのフタトゲチマダニは生存し、産卵していることから、病原体分離や継卵伝搬などのウイルス学的検索についても今後の研究結果が期待される。

中国でのSFTS感染例では致死率が12%と日本における報告と比べて低い傾向にある。おそらく日本国内での報告はほとんどが重症例であり、軽症に推移した例や不顕性感染例も多く存在する可能性がある。

最後に、SFTSウイルスの検出をして下さった徳島県および国立感染症研究所の関係各位に深謝する。

参考文献

- 1) 西條政幸, 他, IASR 34: 40-41, 2013
- 2) 西條政幸, 他, IASR 34: 110, 2013
- 3) 西條政幸, 他, IASR 34: 108-109, 2013
- 4) Yu XJ, *et al.*, N Engl J Med 364: 1523-1532, 2011
- 5) Xu B, *et al.*, PLoS Pathog 7: e1002369, 2011
- 6) Gai ZT, *et al.*, Clin Infect Dis 206: 1095-1102, 2012
- 7) 馬原文彦, IASR 27: 37-38, 2006
- 8) 福士秀悦, 他, IASR 32: 193-195, 2011

国立病院機構東徳島医療センター

井内 新 青野純典 福野 天 朝田完二
長瀬教夫

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
呼吸器・膠原病内科分野

西條敦郎 東 桃代 木下勝弘 西岡安彦
馬原アカリ医学研究所 藤田博己 馬原文彦

<国内情報>

RSウイルスと肺炎球菌が検出された老人福祉施設での集団発生事例 ― 千葉県

事例概要

2013(平成25)年2月25日に県内老人福祉施設において、職員1名が呼吸器症状を示し、2月28日～4月4日までの間に利用者および職員で、発熱、咳嗽、咽頭痛といった呼吸器症状を訴えるものが、67名(利用者50名、職員17名)にのぼった。発症した利用者の平均年齢は、80.2歳(59～97歳)、職員の平均年齢は、47.2歳(21～66歳)であった。医療機関を受診し、肺炎と診断され入院したのは15名(すべて利用者)で、うち3名が肺炎により死亡した。

調査および検査結果

入院患者15名中9名から3月13日に採取された咽頭ぬぐい液9検体を材料とし、RSウイルス(RSV)のG遺伝子に対しParveenら¹⁾のプライマーによりRT-PCRを行った結果、9検体中6検体から標的とするバンドが検出された。この反応で増幅された600bpの塩基配列はすべての検体で100%一致した。また、増幅産物のうち330塩基に行った系統樹解析から、遺伝子型はサブグループBのBAに分類された。なお、遺伝子検査を実施したエンテロウイルス属およびヒトメタニューモウイルスは、検出されなかった。

検体が採取された入院患者9名の医療機関で行われた検査では、CT検査で9名すべてに肺炎所見が確認された。また、インフルエンザ迅速キットは検査した4名すべて陰性、尿中レジオネラ抗原検査は9名すべて陰性であったが、尿中肺炎球菌抗原検査は9名中3名陽性であった(次ページ表)。さらに、喀痰を用いた細菌検査の結果は、様々な菌が混在するケースが多くみられたが、9名中5名から肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)が検出された(次ページ表)。血液検査の結果は、CRP値は平均24.4 mg/dl (4.06～39.37 mg/dl)、白血球数は平均15,000/ μ l (8,500～23,600/ μ l)であった(次ページ表)。

考 察

有症者が67名にものぼった本事例の主たる原因は、入院患者のうち検体搬入された9名中6名からRSVが検出されたことから、RSV感染であったと推察された。これらの6名は、RSV関連肺炎と考えられ、うち3名は尿中肺炎球菌抗原検査が陽性であり、CRP値の増加および白血球数の増加所見からも、RSVと肺炎球菌の重複感染と考えられた。

RSV感染は、生涯で何度も繰り返し起こるが、乳児期早期での初感染で特に症状が重症化しやすいとされる²⁾。一方で、成人では通常無症状から感冒様症状のみとされているが、高齢者においてはしばしば重症の下気道炎を起こす原因となることが知られ、特に長期

表. 検査結果

検体 番号	発症日	血液検査		RSウイルス (咽頭ぬぐい 液採取日)	尿中肺炎球菌 荚膜抗原 (検査日)	細菌検査(喀痰)		抗菌薬 投与 開始日
		白血球数(/ μ l)	CRP(mg/dl)			採取日	検査結果	
		検査日						
1	3月4日	16,000	39.37	陰性 (3月13日)	陰性 (3月11日)	3月11日	<i>Streptococcus pneumoniae</i> +	3月11日
		3月11日						
2	3月4日	12,900	4.06	陽性 (3月13日)	陰性 (3月8日)	3月8日	<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Haemophilus parahaemolyticus</i> + α - <i>Streptococcus</i> + <i>Neisseria</i> spp. +	3月8日
		3月8日						
3	3月5日	11,600	23.8	陽性 (3月13日)	陽性 (3月10日)	3月11日	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Corynebacterium</i> spp. +	3月12日
		3月10日						
4	3月5日	19,800	28.7	陰性 (3月13日)	陰性 (3月11日)	3月13日	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> 2+ <i>Corynebacterium</i> spp. 3+ <i>Staphylococcus</i> spp.(MRS) +	3月11日
		3月11日						
5	3月7日	8,500	未実施	陽性 (3月13日)	陽性 (3月9日)	3月12日	<i>Candida</i> spp. 2+	3月9日
		3月9日						
6	3月8日	14,700	27.51	陽性 (3月13日)	陽性 (3月10日)	3月11日	陰性	3月11日
		3月10日						
7	3月8日	10,000	28.3	陽性 (3月13日)	陰性 (3月11日)	3月11日	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) + <i>Enterobacter cloacae</i> + <i>Candida</i> spp. +	3月11日
		3月11日						
8	3月9日	18,100	25.61	陽性 (3月13日)	陰性 (3月11日)	3月11日	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Citrobacter diversus</i> + <i>Neisseria</i> spp. + <i>Candida</i> spp. +	3月11日
		3月11日						
9	3月12日	23,600	17.96	陰性 (3月13日)	陰性 (3月12日)	3月12日	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 2+ <i>Citrobacter diversus</i> + <i>Haemophilus parainfluenzae</i> + α - <i>Streptococcus</i> + <i>Neisseria</i> spp. +	3月12日
		3月12日						

療養施設内での集団発生が問題となる場合があるとされる²⁾。本事例でも肺炎が多数みられ、3名が死亡していることから、乳幼児に加え、高齢者に対しても同等の注意および対応が必要である。

RSVの感染経路は飛沫感染、接触感染であることから、老人福祉施設等の従事者に対し、適切な手指消毒といった標準予防策³⁾および飛沫感染予防策、接触感染予防策を徹底することが重要である。また、有症者発見時には、隔離等の対応を行うことも感染拡大を抑止するうえでも望ましい。加えて、咳、鼻汁といった感冒症状のある面会者に対しては、面会の自主的な制限やマスクの着用等を行うよう周知することが大切である。

参考文献

- 1) Parveen S, et al., J Clin Microbiol 44: 3055-3064, 2006
- 2) IDWR 感染症の話 2004年第22週号
- 3) 厚生労働省 HP 高齢者介護施設における感染対策マニュアル (平成25年3月)

千葉県衛生研究所

小倉 惇 堀田千恵美 仁和岳史

平良雅克 小川知子 一戸貞人

栄陽会東病院 東 秋弘

君津健康福祉センター

橋本裕香 檀谷幸子 岡本恵子

<外国情報>

英国における Hib の血清抗体分布, 2009年

イングランドとウェールズで、*Haemophilus influenzae* type b (Hib) の発生が最も少なかった2009年に Hib の抗体分布状況が調べられた。健康保護庁の血清疫学ユニットに National Health Service の病院から集められた通常検査の残血清2,693検体 (6~11カ月104, 1~4歳653, 5~14歳990, 15~24歳343, 25~44歳301, 45~65歳121, 65歳以上181) について抗荚膜多糖体 (PRP) IgGを調べたところ、小児には十分な免疫があると考えられた。1~4歳は中央値2.65 μ g/ml, 5~9歳は1.95 μ g/mlと高値で、1993~1994年の調査、1995~2001年の調査よりも有意に高かった ($p < 0.01$)。一方10代は0.54 μ g/mlと、前回調査に比べ抗体価は下がっていたが、成人の0.16 μ g/mlに比べ有意に高かった。成人は予防接種を受けていない可能性が高く、51%が短期間の予防を可能にする抗体レベル (0.15 μ g/ml以上) すら持たなかった。流行が抑えられている第一の理由は、2003年と2007年の就学前ブースター接種を含む多様なワクチンキャンペーンにより10歳までの小児が十分な免疫を得たことによると考えられる。一方、10歳以上の免疫が低いことから学童期頃のブースター接種の必要性が示唆される。

(Euro Surveill. 2012; 17 (46): pii=20313)

(担当: 感染研・牧野)

<病原細菌検出状況、由来ヒト・2013年7月1日現在報告数>

検体採取月別 (地研・保健所)-1

(2013年7月1日現在累計)

	2011年 12月	2012年 1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	38	21	14	10	10	39 (1)	139	170	259	197 (1)
Enterotoxigenic <i>E.coli</i>	-	2	-	-	-	2	19 (1)	3	5	25
Enteroinvasive <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enteropathogenic <i>E.coli</i>	6	4	2	-	2	4	5	7	1	6
Enterotoxigenic <i>E.coli</i>	-	3	4	3 (1)	-	2	6 (2)	3	1	2
Other diarrheagenic <i>E.coli</i>	1	-	1	5 (2)	4	11	10 (4)	-	6	7
<i>Salmonella</i> Typhi	-	-	1 (1)	-	2 (2)	1	-	-	3	1 (1)
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	-	1 (1)	1	1 (1)	2 (1)	1	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O4	9	13	12	6	10	20	25	23	31	26
<i>Salmonella</i> O7	11	14	8	8	3	15	22	25	51	26 (1)
<i>Salmonella</i> O8	8	6	4	2	1	8	26	17	35	17
<i>Salmonella</i> O9	11	7	12	3	11	11	12	8	17	41
<i>Salmonella</i> O3,10	-	-	-	1 (1)	1	1	-	-	2	-
<i>Salmonella</i> O1,3,19	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O11	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Salmonella</i> O13	-	-	-	1	-	-	1	1	1	-
<i>Salmonella</i> O16	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O18	-	1	1	-	2	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O35	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Salmonella</i> O39	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> group unknown	1	-	-	1	1	1	-	1	4	-
<i>Vibrio cholerae</i> O1:El Tor Ogawa,CT+	1 (1)	1 (1)	-	-	-	1 (1)	-	1 (1)	-	-
<i>Vibrio cholerae</i> non-O1&O139	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	-	-	-	-	-	8	4	-	7	11
<i>Vibrio furnissii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Aeromonas sobria</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	39	45	53	51 (14)	55	68	84	102	75	65
<i>Campylobacter coli</i>	-	-	1	3	2	27	7	7	1	2
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	46	11	13	31	40	21	19	16	48	26
<i>Clostridium perfringens</i>	8	28	2	8	4	3	42	60	62	49
<i>Bacillus cereus</i>	1	-	-	-	2	1	2	-	1	7
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	-	1	-	-	-	3	1	22	4
<i>Shigella dysenteriae</i> 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 1b	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-
<i>Shigella flexneri</i> 2a	1 (1)	-	1	2 (2)	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 2b	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 3a	-	1	1 (1)	-	-	-	-	-	1	-
<i>Shigella flexneri</i> 6	-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> other serovars	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> untypable	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)
<i>Shigella boydii</i> 2	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella boydii</i> 4	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Shigella boydii</i> 19	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-
<i>Shigella sonnei</i>	3 (1)	4 (2)	2 (2)	22 (2)	-	2 (1)	-	1	1 (1)	13 (8)
<i>Entamoeba histolytica</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Kudoa septempunctata</i>	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group A	61	80	64	81	55	27	60	26	18	17
<i>Streptococcus</i> group B	4	8	5	2	3	-	3	3	3	1
<i>Streptococcus</i> group C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group G	2	3	6	-	1	-	2	-	-	2
<i>Streptococcus</i> other groups	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S.dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	18	8	16	16	5	8	10	8	8	4
<i>Bordetella pertussis</i>	3	4	2	6	11	58	44	18	42	11
<i>Clostridium tetani</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	-	-	-	-	-	2	4	5	-	1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	60	38	35	10	34	29	32	1	1
<i>Mycobacterium bovis</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
MAC	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	46	35	18	17	12	20	28	42	87	55
<i>Haemophilus influenzae</i> b	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> non-b	12	9	2	3	10	9	7	7	5	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1	-	1	-	-	-	1	1	-
<i>Enterococcus faecium</i>	1	-	1	-	-	-	-	1	1	-
<i>Enterococcus gallinarum</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Leptospira interrogans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Leptospira</i> sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
合計	336 (3)	372 (5)	291 (4)	327 (24)	261 (4)	409 (3)	614 (7)	595 (1)	807 (2)	622 (12)

(): 輸入例再掲

検体採取月別 (地研・保健所)-2

(2013年7月1日現在累計)

2012年 10月	11月	12月	2013年 1月	2月	3月	4月	5月	合計	
101	62 (2)	44	10	31 (2)	12	16 (1)	31	1204 (7)	Verotoxin-producing <i>E.coli</i>
5	-	2	-	-	3 (2)	5	3	74 (3)	Enterotoxigenic <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	1	-	1	Enteroinvasive <i>E.coli</i>
2	7	6	2	-	1	3 (1)	1	59 (1)	Enteropathogenic <i>E.coli</i>
7	6	1	5	1	3	2 (1)	3	52 (4)	Enterococcal <i>E.coli</i>
46	3	6	13	1	4	3	1	122 (6)	Other diarrheagenic <i>E.coli</i>
-	-	-	2 (2)	1 (1)	2 (2)	2	-	15 (9)	<i>Salmonella</i> Typhi
1 (1)	-	2 (2)	-	1 (1)	2 (1)	-	1 (1)	13 (9)	<i>Salmonella</i> Paratyphi A
18	16	13	5	4	14 (1)	8	8	261 (1)	<i>Salmonella</i> O4
29	9	9	7	2	10 (2)	-	10	259 (3)	<i>Salmonella</i> O7
26	14	-	2	2	2	1	3	174	<i>Salmonella</i> O8
30	8	8	-	1	5 (2)	2	1	188 (2)	<i>Salmonella</i> O9
1	1	3	-	-	-	-	1	11 (1)	<i>Salmonella</i> O3,10
1	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Salmonella</i> O1,3,19
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O11
-	-	-	-	-	-	-	-	4	<i>Salmonella</i> O13
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O16
-	1	-	-	-	-	-	-	5	<i>Salmonella</i> O18
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O35
-	1	-	-	-	-	-	-	2	<i>Salmonella</i> O39
2	-	1	-	-	-	1	-	13	<i>Salmonella</i> group unknown
-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	5 (5)	<i>Vibrio cholerae</i> O1:El Tor Ogawa,CT+
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Vibrio cholerae</i> non-O1&O139
-	-	-	-	1	-	-	-	31	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Vibrio furnissii</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Aeromonas sobria</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
65	58	42	27	19	36	54	56	994 (14)	<i>Campylobacter jejuni</i>
1	5	-	1	1	1	1	2	62	<i>Campylobacter coli</i>
-	-	-	-	-	-	-	2	2	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>
40	28	17	8	28	23	12	8	435	<i>Staphylococcus aureus</i>
17	-	7	1	1	2	4	25	323	<i>Clostridium perfringens</i>
2	2	-	-	-	2	-	-	20	<i>Bacillus cereus</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Listeria monocytogenes</i>
1	-	-	2	1	1	21	1	58	<i>Yersinia enterocolitica</i>
1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella dysenteriae</i> 4
-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	2 (2)	<i>Shigella flexneri</i> 1b
-	-	-	-	-	3	1	-	8 (3)	<i>Shigella flexneri</i> 2a
-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	5 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 2b
-	-	-	-	-	-	-	-	3 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 3a
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 6
-	-	1 (1)	-	-	-	1	-	3 (1)	<i>Shigella flexneri</i> other serovars
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella flexneri</i> untypable
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella boydii</i> 2
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Shigella boydii</i> 4
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella boydii</i> 19
2 (2)	3 (2)	2 (2)	1 (1)	3 (1)	1	1	1 (1)	62 (26)	<i>Shigella sonnei</i>
-	-	-	-	-	-	1	-	1	<i>Entamoeba histolytica</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Kudoa septempunctata</i>
18	41	56	36	41	51	39	48	819	<i>Streptococcus</i> group A
7	-	1	-	1	-	1	-	42	<i>Streptococcus</i> group B
-	-	2	-	-	-	-	-	2	<i>Streptococcus</i> group C
1	1	1	2	-	-	3	3	27	<i>Streptococcus</i> group G
-	2	1	-	-	1	-	-	4	<i>Streptococcus</i> other groups
1	1	-	-	-	-	-	-	4	<i>S.dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
7	8	8	10	5	4	15	15	173	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
11	5	1	-	3	3	12	2	236	<i>Bordetella pertussis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Clostridium tetani</i>
5	5	3	-	-	-	2	-	27	<i>Legionella pneumophila</i>
1	-	-	5	5	6	1	-	258	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Mycobacterium bovis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	MAC
51	43	54	33	9	5	8	6	569	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Haemophilus influenzae</i> b
1	3	2	6	5	6	7	-	96	<i>Haemophilus influenzae</i> non-b
-	10	-	-	-	-	-	-	12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
-	-	-	2	-	-	-	-	4	<i>Neisseria meningitidis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	7	<i>Enterococcus faecalis</i>
-	-	-	-	1	-	-	19	24	<i>Enterococcus faecium</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Enterococcus gallinarum</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Enterococcus casseliflavus</i>
-	-	46	-	-	-	63	-	110	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
-	1	-	-	-	-	-	-	1	<i>Leptospira interrogans</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	1	<i>Leptospira</i> sp.
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Cryptococcus neoformans</i>
501 (4)	344 (4)	339 (5)	182 (5)	168 (5)	203 (10)	291 (3)	253 (3)	6915 (104)	合計

(): 輸入例再掲

報告機関別 (地研・保健所) 2013年5月検体採取分 (2013年7月1日現在)

	秋田県	山形県	福島県	栃木県	さいたま市	東京都	神奈川県	横浜市	川崎市	横須賀市	新潟県	石川県	山梨県	長野県	岐阜県	滋賀県
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	-	-	-	-	1	1	2	3	-	-	1	4	-	12	1	2
Enterotoxigenic <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Enteropathogenic <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enterocaggregative <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Other diarrheagenic <i>E.coli</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O4	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	3
<i>Salmonella</i> O7	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	2
<i>Salmonella</i> O8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Salmonella</i> O9	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> O3,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>V.cholerae</i> O1:El.Ogawa,CT+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	-	-	-	-	-	6	11	-	-	1	-	-	2	-	6	-
<i>Campylobacter coli</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
<i>Clostridium perfringens</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	9	-	-	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella sonnei</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group A	27	-	11	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Streptococcus</i> group G	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-	2	-	-	-	-	12	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	-	-	-	-	-	19	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Leptospira</i> sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
合計	31	1	17	2	1	7	13	47 (1)	1	2	4	13	6	13	10	8

Salmonella 血清型内訳

O4 Typhimurium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
O4 Saintpaul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
O4 Schwarzengrund	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
O4 I 4:i-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2
O7 Infantis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	1
O7 Thompson	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
O7 Not typed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O8 Manhattan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
O8 Hadar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O9 Enteritidis	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
O3,10 Amager	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

A群溶レン菌T型内訳

T1	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T4	1	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
T6	-	-	3	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
T12	17	-	3	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
T25	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
T28	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
TB3264	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Untypable	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Not typed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

(): 輸入例再掲

海外渡航先別 2013年5月～6月累計 (2013年6月30日現在)

	インドネシア	タイ	台湾	韓国	中国	ネパール	フィリピン	ベトナム	香港	マレーシア	ラオス	ウガンダ	ザンビア	南アフリカ	ルワンダ	例数
地研・保健所																
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Vibrio cholerae</i> O1:El Tor Ogawa,CT+	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Shigella sonnei</i>	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1	2
<i>Plasmodium falciparum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Influenza virus A H1pdm09	-	-	-	2	-	6	1	-	1	-	-	-	-	1	-	9
Influenza virus A H3	-	-	-	1	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6
Influenza virus B/Yamagata	-	-	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Measles virus genotype B3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Dengue virus NT	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Dengue virus 2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
検疫所																
Dengue virus NT	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1
Dengue virus 3	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	3

*「病原体個票」により渡航先が報告された例を集計

2つ以上の国/地域へ渡航した例、記載された国から来日した輸入例を含む

NT:未同定

報告機関別 (つづき)

(2013年7月1日現在)

京 都 市	神 戸 市	広 島 市	愛 媛 県	高 知 県	福 岡 県	宮 崎 県	合 計	
1	-	-	-	-	2	1	31	Verotoxin-producing <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	1	3	Enterotoxigenic <i>E.coli</i>
1	-	-	-	-	-	-	1	Enteropathogenic <i>E.coli</i>
-	-	-	3	-	-	-	3	Enteraggregative <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	Other diarrheagenic <i>E.coli</i>
-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Salmonella</i> Paratyphi A
-	-	-	-	-	-	-	8	<i>Salmonella</i> O4
-	1	1	1	-	-	1	10	<i>Salmonella</i> O7
1	-	-	-	-	-	1	3	<i>Salmonella</i> O8
-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O9
-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> O3,10
-	-	1 (1)	-	-	-	-	1 (1)	<i>V.cholerae</i> O1:El.Ogawa,CT+
-	16	14	-	-	-	-	56	<i>Campylobacter jejuni</i>
-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Campylobacter coli</i>
-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>
-	5	-	-	-	-	-	8	<i>Staphylococcus aureus</i>
-	1	1	-	-	13	-	25	<i>Clostridium perfringens</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Yersinia enterocolitica</i>
1 (1)	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Shigella sonnei</i>
2	-	-	-	-	-	-	48	<i>Streptococcus</i> group A
-	-	-	-	-	-	-	3	<i>Streptococcus</i> group G
-	-	-	-	-	-	-	15	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
-	-	-	-	2	-	-	2	<i>Bordetella pertussis</i>
-	-	-	-	6	-	-	6	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
-	-	-	-	-	-	-	19	<i>Enterococcus faecium</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Leptospira</i> sp.
6 (1)	23	17 (1)	4	8	15	4	253 (3)	合計
<i>Salmonella</i> 血清型内訳								
-	-	-	-	-	-	-	1	O4 Typhimurium
-	-	-	-	-	-	-	1	O4 Saintpaul
-	-	-	-	-	-	-	2	O4 Schwarzengrund
-	-	-	-	-	-	-	4	O4 I 4i:-
-	-	1	-	-	-	-	5	O7 Infantis
-	-	-	1	-	-	1	4	O7 Thompson
-	1	-	-	-	-	-	1	O7 Not typed
-	-	-	-	-	-	1	2	O8 Manhattan
1	-	-	-	-	-	-	1	O8 Hadar
-	-	-	-	-	-	-	1	O9 Enteritidis
-	-	-	-	-	-	-	1	O3,10 Amager
A群溶レン菌T型内訳								
-	-	-	-	-	-	-	4	T1
-	-	-	-	-	-	-	1	T2
1	-	-	-	-	-	-	1	T3
-	-	-	-	-	-	-	4	T4
-	-	-	-	-	-	-	4	T6
1	-	-	-	-	-	-	23	T12
-	-	-	-	-	-	-	1	T25
-	-	-	-	-	-	-	1	T28
-	-	-	-	-	-	-	6	TB3264
-	-	-	-	-	-	-	2	Untypable
-	-	-	-	-	-	-	1	Not typed

(): 輸入例再掲

臨床診断名別 (地研・保健所) 2013年5月～6月累計 (2013年6月30日現在)

	コ レ ラ	細 菌 性 赤 痢	腸 管 出 血 性 大 腸 菌 感 染 症	マ ラ リ ア 症	レ ジ オ ネ ラ 症	劇 症 型 溶 レ ン 菌 感 染 症	侵 襲 性 髄 膜 炎 菌 感 染 症	A 群 溶 レ ン 菌 咽 頭 炎	感 染 性 胃 腸 炎	百 日 咳	マ イ コ プ ラ ズ マ 肺 炎	そ の 他	合 計
Verotoxin-producing <i>E.coli</i>	-	-	61	-	-	-	-	-	-	-	-	-	61
Enteropathogenic <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
Enteraggregative <i>E.coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	5
<i>Salmonella</i> O4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>Salmonella</i> O7	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	2
<i>Salmonella</i> O8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>Vibrio cholerae</i> O1:El Tor Ogawa,CT+	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>Shigella sonnei</i>	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	-	-	-	-	1	-	6	-	-	-	-	7
<i>Streptococcus</i> group G	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
<i>Bordetella pertussis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	3
<i>Legionella pneumophila</i> SG 1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	8	-	-	9
<i>Neisseria meningitidis</i> group Y	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
<i>Plasmodium falciparum</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
合計	1	2	61	1	1	2	1	6	8	4	8	17	112

* 「病原体個票」により臨床診断名が報告された例を集計
診断名は感染症発生動向調査対象疾病＋食中毒

＜資料＞ チフス菌・パラチフスA菌のファージ型別成績
(2013年4月21日～6月20日受理分)

国立感染症研究所細菌第一部細菌第二室

チフス菌 ファージ型	所轄保健所	例数	菌分離年月	薬剤耐性	渡航先
B1	東京都港区みなと保健所	1 (1)	2012. 8		マレーシア
D2	東京都板橋区保健所	1 (1)	2012. 9		インドネシア、中国
E1	東京都大田区保健所	1 (1)	2012. 10	NA, CFFX	インド、タイ
E1	神奈川県鎌倉保健福祉事務所	1 (1)	2013. 4	NA, CFFX, AMPC, CP, ST	インド、バングラデシュ
E2	東京都荒川区保健所	1 (1)	2013. 1	NA, CFFX	フィリピン
E9	東京都多摩府中保健所	1 (1)	2012. 9	NA, CFFX	インド
M1	東京都文京保健所	1	2012. 9		
DVS	群馬県東部保健所	1 (1)	2013. 4	NA, CFFX	バングラデシュ、中国
UVS4	東京都多摩小平保健所	1 (1)	2012. 12	NA, CFFX	インド
UVS4	東京都多摩府中保健所	1 (1)	2012. 12	NA, CFFX	インド、タイ、ラオス
UVS4	神奈川県大和保健福祉事務所	1 (1)	2013. 5	NA, CFFX	カンボジア
合計		11 (10)			

パラチフスA菌 ファージ型	所轄保健所	例数	菌分離年月	薬剤耐性	渡航先
1	東京都葛飾区保健所	1 (1)	2012. 8		タイ
1	東京都文京保健所	1	2012. 9		
1	東京都世田谷保健所	1 (1)	2012. 10	NA, CFFX	インド
1	東京都中野区保健所	1 (1)	2012. 12	NA, CFFX	ミャンマー、バングラデシュ
1	愛知県衣浦東部保健所	1 (1)	2013. 3	NA, CFFX	インド
1	神奈川県鎌倉保健福祉事務所	1 (1)	2013. 3		インドネシア
1	東京都新宿区保健所	1 (1)	2013. 3		カンボジア
1	福島県郡山市保健所	1 (1)	2013. 3	NA, CFFX	インド
1	長野県長野市保健所	1 (1)	2013. 4	NA, CFFX	パキスタン
2	東京都新宿区保健所	1 (1)	2012. 10	NA, CFFX	インド
2	神奈川県川崎市高津保健所	1 (1)	2013. 4		カンボジア
2	尼崎市立衛生研究所	1 (1)	2013. 4		カンボジア
6	東京都新宿区保健所	1 (1)	2012. 9	NA, CFFX	インド
UT	東京都新宿区保健所	1 (1)	2012. 6	NA, CFFX	パキスタン
UT	神奈川県大和保健福祉事務所	1 (1)	2013. 5		カンボジア、マレーシア
合計		15 (14)			

(): 海外輸入例再掲

DVS: Degraded Vi positive strain

UVS4: Untypable Vi strain group-4

UT: Untypable strain

NA: ナリジクス酸

CFFX: シプロフロキサシン

AMPC: アモキシシリン

CP: クロラムフェニコール

ST: スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤

報告機関別（つづき）

(2013年6月30日現在)

浜松市	愛知県	名古屋	三重県	滋賀県	京都府	京都市	大阪府	大阪市	堺市	神戸市	兵庫県	奈良県	和歌山県	和歌山市	鳥取県	島根県	岡山県	広島県	広島市	山口県	山口市	徳島県	香川県	愛媛県	高知県	福岡県	福岡市	北九州	佐賀県	長崎県	熊本県	熊本市	宮城県	宮城分	鹿児島	沖縄	合																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
市	県	市	県	県	府	府	市	市	市	県	県	県	市	市	県	県	県	市	市	県	県	県	県	県	県	県	市	市	市	県	県	市	県	市	県	県	分	崎	島	児	計																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	5	7	-	-	-	-	-	96	Entero NT																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	Coxsackie A4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	Coxsackie A5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
-	-	-	3	-	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	1	28	-	-	-	2	-	1	-	9	1	-	-	-	-	-	-	14	1	6	1	-	2	91	Coxsackie A6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	Coxsackie A8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
3	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	11	Coxsackie A9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Coxsackie A10																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Coxsackie A12																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Coxsackie A14																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	Coxsackie A16																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	Coxsackie B1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	Coxsackie B2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	Coxsackie B3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	Coxsackie B4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NT:未同定

Clinical pictures of invasive <i>Haemophilus influenzae</i> infection among infants—importance of serotype determination for evaluation of efficacy of Hib vaccine.....	187	Process undertaken until incorporation of Hib vaccine into the routine immunization and current practice of infant immunization.....	199
Invasive non-typable <i>Haemophilus influenzae</i> infection.....	188	An imported case of measles virus genotype B3 infection from Thailand, May 2013—Fukuoka City.....	201
An elderly case of invasive non-typable <i>Haemophilus influenzae</i> infection.....	189	Detection of enteroviruses from clinical specimens from hand, food and mouth disease and herpangina patients, January 2010–March 2013—Ishikawa Prefecture.....	202
Evaluation of immunity-inducing capacity of Hib vaccine including its clinical consequence—analysis of Hib vaccine failure case.....	190	A case of hand, foot and mouth disease due to CA6 infection, which had been suspected of varicella infection, June 2013.....	204
Isolation of encapsulated strains of <i>Haemophilus influenzae</i> in Akita Prefecture, 2008–2012.....	192	Two astrovirus enteritis outbreaks, March 2013—Chiba Prefecture.....	205
Frequency of <i>Haemophilus influenzae</i> carriers among normal subjects, 2000–2002.....	193	Genotype of sapovirus detected in Miyagi Prefecture during 2012/2013 season.....	206
Trends of infantile invasive <i>Haemophilus influenzae</i> type b infections in 10 prefectures in Japan, 2008–2012.....	194	A clinical case of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) case, who acquired infection through <i>Haemaphysalis longicornis</i> bite but followed a good clinical course owing to the early diagnosis, May 2013.....	207
Analysis of <i>H. influenzae</i> isolates from invasive infections before and after the introduction of Hib vaccine, 2007–2013.....	195	An outbreak of RS virus infection in a welfare facility for the elderly, February 2013—Chiba Prefecture.....	208
Effect of introduction of Hib vaccine that appeared in the JANIS laboratory data, 2001–2012.....	197		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Invasive *Haemophilus influenzae* infections in Japan

Haemophilus influenzae is a small Gram-negative bacillus. It is carried by many infants in their nasopharyngeal cavities (see p. 193 of this issue). There are two clinical types; the one is systemic invasive type and the other is localized non-invasive type. The systemic invasive type is generally severe and the bacteria can be found in otherwise aseptic sites, such as, blood, cerebrospinal fluid, etc. *Haemophilus influenzae* is classified into the encapsulated strains and the non-typable strains. *Haemophilus influenzae* with capsular type b (Hib) is the major cause of the infantile invasive *H. influenzae* infections (see p. 187 of this issue). Non-typable *H. influenzae* (NTHi) is a major cause of non-invasive bacterial infections among infants and adults (e.g. otitis media and exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases, etc.).

Capsular type and Hib vaccine: Encapsulated strains are classified into 6 capsular types from a to f. Capsular type is determined by bacterial agglutination test using capsular antigen-specific antibodies or by capsular type-specific gene amplification using polymerase chain reaction (PCR) (see p. 192 of this issue) (see Laboratory Manual for Bacterial Meningitis in Pathogen Detection Manual, <http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/hib-meningitis.pdf>).

In Japan, a tetanus toxoid conjugated Hib vaccine (Hib vaccine in short) has been used since December 2008. Since November 2010, the Hib vaccine to children of less than 5 years of age has been paid by the public under the "Program of accelerated vaccination with cervical cancer and other vaccines". In April 2013, the immunization act was revised to include Hib vaccine in the routine immunization. The routine vaccination consists of three shots to children aged two months to less than seven months, which is followed by the fourth booster shot one year after the third shot (see p.199 of this issue).

The antigen determinants are capsular polysaccharides (polyribosylribitol phosphate: PRP) present on the bacterial surface. Protection from infection is mediated by antibodies against serotype-specific PRP. The immunogenicity of Hib vaccine is evaluated by ELISA titration of serum anti-PRP IgG or by serum bactericidal assay (SBA), which measures bactericidal activity of serum by using Hib as a target (see p.190 of this issue).

Epidemiological situation: Until April 2013 when the Enforcement Regulations for the Infectious Diseases Control Law were revised, meningitis caused by *H. influenzae* had been reported as "bacterial meningitis" together with other bacterial meningitis. They were reported from about 500 sentinel hospitals in Japan. Total 347–477 bacterial meningitis cases were reported annually from 2006 to 2010, among which 56–83 were due to *H. influenzae* (Table 1). Among the total 400 *H. influenzae* meningitis cases reported in 2006–2012, 372 cases (93%) were patients younger than 5 years. Thanks to the public payment of Hib vaccine, the frequency of *H. influenzae* meningitis decreased to 49 cases in 2011 and to 14 cases in 2012. The reduction was found mainly among patients younger than 2 years of age (Fig. 1).

After the revision of the Enforcement Regulations for the Infectious Diseases Control Law, invasive infections by *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* became category V infectious diseases, which require reporting of all the cases. Accordingly, these infections are now excluded from the category of "bacterial

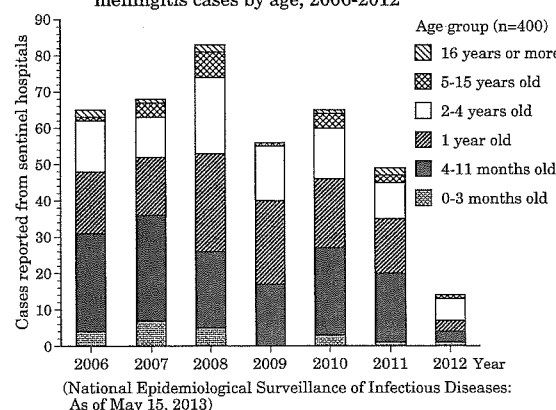
Figure 1. Number of annually reported *Haemophilus influenzae* meningitis cases by age, 2006–2012

Table 1. Number of annually reported bacterial meningitis cases that were caused by different pathogens, 2006–2012

Pathogen	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
<i>Haemophilus influenzae</i>	65	68	83	56	65	49	14	400
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	59	46	57	53	51	52	61	379
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	7	10	10	9	23	24	23	106
Other bacteria	53	59	69	80	90	89	126	566
Not detected	27	15	8	11	26	24	42	153
Not specified	136	181	179	252	222	272	200	1,442
Total	347	379	406	461	477	510	466	3,046

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: As of May 15, 2013)

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Table 2. Number of invasive *Haemophilus influenzae* infections reported from week 14 (April 1-7) to week 23 (June 3-9) of 2013 (n=31)

Week of diagnosis	Prefecture	Gender	Age	Meningitis	Bacteremia	Hib vaccination history*	Remark
18	Tokyo	Male	0 month	No	Yes	No	
19	Fukuoka	Female	2 month	Yes	Yes	Unknown	
23	Chiba	Female	9 month	No	Yes	Unknown	
22	Ibaraki	Female	1	No	Yes	Unknown	
18	Tokyo	Male	1	No	Yes	Yes, 4 times	Pneumonia
14	Tokyo	Female	5	No	Yes	Yes, once	
19	Hyogo	Female	14	No	Yes		
20	Kanagawa	Male	19	No	Yes		Pneumonia
21	Hokkaido	Male	24	No	Yes		Pneumonia
23	Tokyo	Female	59	No	Yes		Pneumonia
21	Shiga	Male	65	No	Yes		Pneumonia
23	Ibaraki	Male	68	No	Yes		Pneumonia
18	Aichi	Male	69	No	Yes		Death
16	Kanagawa	Male	71	No	Yes		Pneumonia
17	Kanagawa	Male	71	No	Yes		
17	Okinawa	Female	74	No	Yes		Pneumonia
20	Okinawa	Male	77	No	Yes		Pneumonia
19	Fukuoka	Male	80	No	Yes		Pneumonia
18	Gunma	Female	81	No	Yes		Pneumonia
23	Aichi	Male	81	No	Yes		Pneumonia
22	Osaka	Female	82	No	Yes		Pneumonia, death
14	Okayama	Male	82	No	Yes		Pneumonia
18	Ibaraki	Male	83	No	Yes		
20	Shiga	Male	87	No	Yes		Pneumonia
18	Hyogo	Male	89	No	Yes		
14	Tokyo	Female	89	No	Yes		Pneumonia, type b
19	Yamagata	Female	90	No	Yes		
23	Kanagawa	Male	91	No	Yes		
21	Aichi	Female	92	No	Yes		Pneumonia
18	Wakayama	Male	92	No	Yes		
15	Fukuoka	Female	95	No	Yes		Death

* From November 2010 to March 2013, Hib vaccine for children aged from 2 months to 4 years was covered by public fund and in April 2013 it was incorporated in the routine immunization.
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: As of June 12, 2013)

meningitis".

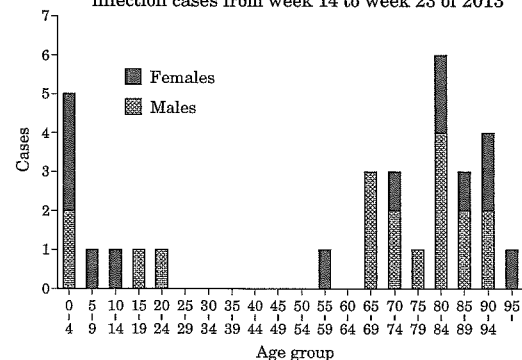
The notification criterion for "invasive *H. influenzae* infection" (including Hib meningitis) is the case, from whose cerebrospinal fluid or blood *H. influenzae* is detected by isolation of bacteria or by detection of bacterial DNA (<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/401/de4011.pdf>).

Table 2 lists 31 invasive *H. influenzae* infection cases notified under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) since April 2013 (14th to 23rd week). In Fig. 2 that shows the age distribution, there are two peaks, the one in young children and the other in adults above 60 years of age. Most cases in the aged group were *H. influenzae* pneumonia associated with bacteremia. Three among them died. Capsular type was determined only in one case, which was capsular type b.

According to the data from 10 prefectures in Japan (Ihara-Kamiya Research Group: "Research on evidence and recommended policies on better use of vaccinations" started in 2007), the frequency of invasive *H. influenzae* infection per 100,000 population under 5 years of age was 7.7 for meningitis type and 5.1 for non-meningitis type in 2008-2010. In 2012 the frequency went down to 0.6 for meningitis type (reduction by 92%) and to 0.9 (reduction by 82%) for non-meningitis type (see p. 194 & 195 of this issue). The similar tendency was noted in the nation-wide surveillance data obtained by Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS (see p. 197 of this issue).

Emergence of drug-resistant strain: There are two types of drug resistant *H. influenzae* strains known, β -lactamase producers and β -lactamase non-producers. The frequency of the β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant (BLNAR) isolate is increasing in recent years (see p. 192 & 195 of this issue), which should be further monitored (see IASR 31: 92-93, 2010; <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/362/tpc362.html> & IASR 23: 31-32, 2002; <http://idsc.nih.go.jp/iasr/23/264/tpc264.html>).

Measures to be taken: Increase of invasive *H. influenzae* infection caused by non-b type *H. influenzae* (including NTHi) after introduction of Hib vaccine has been reported in abroad. In Japan, a meningitis case of *H. influenzae* capsular type f was reported among those who had received three Hib vaccine shots (see p. 195 of this issue). Invasive NTHi infections have been reported among infants and adults (see p. 188 & 189 of this issue). Accordingly, surveillance of invasive *H. influenzae* infections after introduction of routine immunization of Hib vaccine should be directed not only to Hib itself but also to *H. influenzae* of other capsular types and NTHi. Pathogen surveillance of *H. influenzae*, including capsular type analysis, is planned as an activity of the National Epidemiological Surveillance of Vaccine Preventable Diseases infection source investigation from 2013FY.

Figure 2. Age distribution of invasive *Haemophilus influenzae* infection cases from week 14 to week 23 of 2013

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: As of June 12, 2013)

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Fax (+81-3)5285-1177, Tel (+81-3)5285-1111, E-mail iasr-c@nih.go.jp