



福島医発第2235号(地)

平成26年11月11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(2014年10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 田中泰之
会長 廣瀬真恵

(地Ⅲ198)

平成26年10月31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

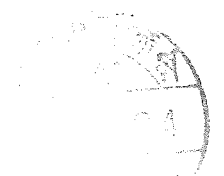
小森 貴

「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2014年10月号＜特集：侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014年8月現在＞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.35 No.10 (No.416)

2014年10月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

小児IHD患者から分離された*H. influenzae* 荚膜型別解析3, 成人IHDの臨床像と原因菌の特徴4, 小児IHDとIPD 5, 小児IPD由来菌株の細菌学的解析結果6, 成人IPDの臨床像と原因菌血清型分布8, 成人肺炎球菌性肺炎の疫学10, 小児IPD患者でPCV7接種後にみられた感染血清型に対する低応答11, 高齢者の肺炎球菌ワクチン定期接種12, 日本国内感染17例のデング熱症例13, 無菌性髄膜炎患者からのエコーウイルス30型検出: 青森県14, タイ・サムイ島帰国後のジカ熱の1例15, 海外帰国者からのMDRAとMDRP同時検出の1例16, 石垣島での鼠咬症の1例18, 再感染疑い*C. ulcerans* 感染症の1例19, イノシシ肉生食を原因に発生が疑われる肺吸虫症: 鹿児島県20, 角結膜炎患者からのヒトアデノウイルス48型関連新規リコンビナント株分離: 静岡県20, 無菌性髄膜炎患者から検出されたエコーウイルス9型: 福島県21, エンテロウイルスD68関連重症呼吸器疾患: 米国22

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

<特集> 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014年8月現在

2013年4月1日の感染症法改正において「侵襲性インフルエンザ菌感染症」と「侵襲性肺炎球菌感染症」が5類全数把握疾患に追加された。医師は診断後7日以内の届出が義務付けられている(届出基準は<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou1/01-05-44.html> および <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou1/01-05-09-02.html>)。

侵襲性インフルエンザ菌感染症(本特集では, *invasive Haemophilus influenzae* disease: IHDと称す)

インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)はバクテリウム科ヘモフィルス属のグラム陰性短桿菌である。本菌は髄膜炎、菌血症を伴う肺炎などの侵襲性感染症(IHD)ならびに中耳炎等の非侵襲性感染症を起こす。本菌は、菌体表面を被う荚膜多糖を有する株(荚膜株)と型別不能株(non-typable *H. influenzae*: NTHi)に大別される。荚膜株は、抗体非存在下での補体溶菌に対し抵抗性であり、侵襲性感染症を起こしやすい。荚膜株は、荚膜多糖に対する抗血清を用いた菌の凝集反応によりa~fの6型の株に分類される。うちb型の荚膜多糖を持つ*H. influenzae* b型(Hib)に対してはHibワクチンがある。

感染症発生動向調査: IHDは、2013年4月~2014年8月20日までに計235例(男:女=1.6:1)が報告された。患者年齢分布は小児と高齢者にピークがあり、全症例に対する5歳未満と65歳以上の割合は17%, 57%であった(図1)。5歳未満では菌血症を伴う肺炎症例は

33% (13/39)、髄膜炎症例は23% (9/39)、菌血症例は44% (17/39)であった。小児では成人に比べて髄膜炎例が多く、特に6か月齢未満児における髄膜炎例は63% (5/8)と高率であった。また成人例の、特に65歳以上では菌血症を伴う肺炎が61% (82/134)と多くを占めた。診断月別患者数は2013年6月、2014年1月、4月に弱いピークを認めた(図2)。届出時点の死亡は16例で、うち13例が65歳以上、2例が1歳未満であった。2013年度のIHD罹患率(人口10万対)は全体で0.13、年齢群別(同年齢群人口10万対)では、5歳未満が0.52、65歳以上が0.29であった(表)。

わが国では、Hibワクチンは2008年12月に販売開始され、2010年11月には5歳未満の小児に対して「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」により公費助成の対象となり、2013年4月より定期接種化された。2007年度から始まった「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)によると、10道県の5歳未満小児の人口10万人当たりの侵襲性Hib感染症罹患率は、公費助成前の2008~2010年に髄膜炎7.71、非髄膜炎5.15に対して、Hibワクチン導入後の2013年にはそれぞれ0.17、0.10まで減

図2. 診断年月別侵襲性インフルエンザ菌感染症の報告数, 2013年4月~2014年8月 (n=235)

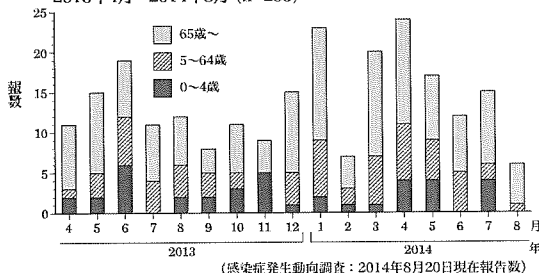


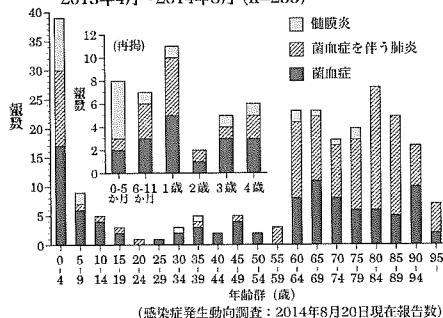
表. 侵襲性インフルエンザ菌感染症・侵襲性肺炎球菌感染症 年齢群別報告数と罹患率, 2013年4月~2014年3月

年齢群 (歳)	報告数	罹患率*	報告数	罹患率*
0-4	27	0.52	331	6.32
5-14	9	0.08	40	0.36
15-64	33	0.04	366	0.46
65-	92	0.29	768	2.41
全体	161	0.13	1,505	1.18

*罹患率: 年齢人口10万対

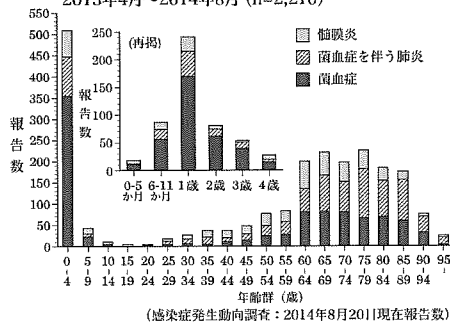
(感染症発生動向調査より)

図1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者の年齢分布, 2013年4月~2014年8月 (n=235)



(感染症発生動向調査: 2014年8月20日現在報告数)

(特集つづき)

図3. 侵襲性肺炎球菌感染症患者の年齢分布,
2013年4月～2014年8月 (n=2,210)

少しした (本号3 & 5ページ)。

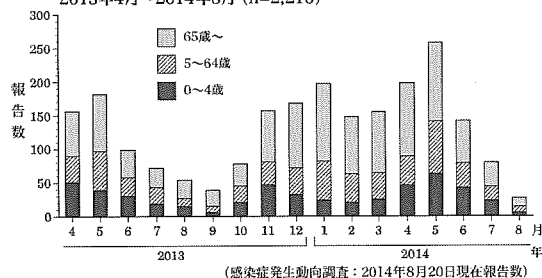
一方, IHDの感染症発生動向調査が開始されたこと等から, 成人ではNTHi株が菌血症を伴う肺炎などの原因菌として重要であることが国内でも明らかになった (本号4ページ)。

侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD)

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) はグラム陽性双球菌で, 小児, 成人に中耳炎や菌血症を伴わない肺炎などの非侵襲性感染症を起こす。一方, 本菌が血液中に侵入すると髄膜炎, 菌血症を伴う肺炎, 敗 (菌) 血症などの侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を引き起こす。菌体表面の莢膜多糖は重要な病原因子であり, その抗原性により90以上の血清型に分類される。

感染症発生動向調査: IPDは, 2013年4月～2014年8月20日までに計2,210例 (男:女=1.4:1) が報告されている。患者の年齢分布は小児と高齢者にピークがあり, 全患者に対する5歳未満と65歳以上の割合は23%, 50%であった (図3)。5歳未満では菌血症を伴う肺炎症例は18% (92/510), 髄膜炎症例は12% (63/510), 菌血症は70% (355/510) であった。65歳以上では, 菌血症を伴う肺炎症例が46% (506/1,106) で最も多く, 髄膜炎例は19% (206/1,106) であった。また, 20～64歳の年齢群では, 髄膜炎が最も多く36% (190/534) であり, 5歳未満や65歳以上の年齢群と比較して高い割合を示した。患者の発生は, 冬～春にかけて多い傾向であった (図4)。届出時点の死亡は154例あり, うち65歳以上が112例で, 5歳未満は3例であった。2013年度のIPD罹患率 (人口10万対) は全体で1.18, 年齢群別 (同年齢群人口10万対) では5歳未満が6.32, 65歳以上が2.41であった (前ページ表)。

わが国では, 2010年2月に沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) が販売開始され, Hibワクチン同様に2010年11月には5歳未満の小児に対する接種費用の公費助成が始まった。2013年4月に定期接種化され, 11月にはPCV7に代わり沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13; PCV7に新たに6種類の血清型多糖を加えたワクチン) が定期接種に用いられることになった。成人に対しての接種適応については, 1988年3月に

図4. 診断年月別侵襲性肺炎球菌感染症の報告数,
2013年4月～2014年8月 (n=2,210)

23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23) が, 2014年6月にはPCV13の65歳以上の適応が追加承認された。なお, 2014年10月から65歳以上の成人に対するPPSV23の定期接種 (B類) が実施されている (本号12ページ)。

庵原・神谷班の報告では, 5歳未満小児の人口10万人当たりのIPD罹患率は, 2010年までのPCV7の公費助成以前には, 髄膜炎2.81, 非髄膜炎22.18であったが, 2013年にはそれぞれ1.10, 9.71まで減少した (本号5ページ)。PCV7に含まれる血清型の肺炎球菌によるIPD症例数は, 公費助成前の77% (201/261) から4% (4/94; この4症例には接種歴がなかった) まで減少し, ワクチン導入の効果と考えられた。一方, PCV7に含まれない血清型の菌株によるIPD罹患率の増加 (血清型置換) が観察された (本号6ページ)。

「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」班による, 2013年4月以後の1年間の10道県における成人IPDから分離された肺炎球菌の調査によると, PCV13に含まれる血清型の菌株は分離菌株全体の46% (38/83), PPSV23に含まれる血清型の菌株は同様に60% (50/83) であった (本号8ページ)。PCV7導入前の2006～2007年に実施された日本国内の成人IPDに関する研究では, それぞれ61% (185/301), 85% (257/301) と報告されていたことから (Chiba N, *et al.*, *Epidemiol Infect* 138: 61-68, 2010), 2014年度以降にはPCV13とPPSV23含有血清型菌によるIPDの割合がさらに低下することが示唆される。日本においても, 海外でみられた小児のPCVの導入による集団免疫効果に伴う成人IPD原因菌の血清型置換が明らかになりつつある (IASR 35: 179-181, 2014)。また, わが国の成人肺炎球菌性肺炎 (菌血症を伴わない肺炎) においても, 同様の血清型置換の発生が示唆されている (本号10ページ)。

終わりに

2010年11月以来, 小児におけるHibワクチン, PCVの公費助成が実施されており, また2014年10月からは65歳以上の成人に対するPPSV23の定期接種が実施されている。このため, IHD, IPDの詳細な疫学情報の収集に加えて, ワクチン接種の評価においても原因菌の血清型の解析を含めた病原体サーベイランスの強化の重要性が高まっている。

<特集関連情報>

小児の侵襲性感染症患者から分離された *Haemophilus influenzae* の荚膜型別解析について：国内外の動向

はじめに

小児の侵襲性感染症患者から分離されたインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) の荚膜型別解析結果について国内外の動向を述べる。

荚膜とは、細菌の表面を覆う多糖で、電子顕微鏡観察においては、細菌の膜の外側に層をなして存在している (IASR 34: 191, 2013)。宿主は、血液中に侵入してきた細菌を溶菌する補体殺菌という防御機構を持っているが、荚膜は、補体による溶菌に対抗する細菌側の因子である。そのため、荚膜を有する菌株は、侵襲性感染症 (菌血症、髄膜炎など本来無菌的な部位に菌が侵入することで起こる疾患) の起因菌となりうる。わが国においては、*H. influenzae* 荚膜b型株 (Hib) に対するワクチンの任意接種が2008年12月に開始され、2010年11月に公費助成の対象 (5歳未満) となり、2014年4月に定期接種に組み込まれた。Hib ワクチンに抗原が含まれていない荚膜a, c, d, e, f型株 (Hia, Hic, Hid, Hie, Hif) は、ワクチン普及以前には小児の侵襲性感染症の主な起因菌ではなかったものの、Hib ワクチンが普及した現在、新たな小児の侵襲性感染症の起因菌として注目されはじめている。

国内における Hib の減少と Hif の分離報告

2007年4月～2014年6月までの間に福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄の9県において小児の侵襲性感染症患者の血液・髄液・関節液から分離された *H. influenzae* について荚膜型別解析を実施した¹⁻³⁾。表ならびに図に解析結果を示す。調査を開始した2007年は分離株数が少ない。2008年以降に顕著なのは、Hib ワクチンが公費助成の対象となった2011年以降の Hib 分離株数の減少である (2013年2月までの結果は IASR 34: 195-197, 2013に掲載⁴⁾)。最近の Hib 分離株数は、2013年に1件、2014年1～6月に0件と、極端に少ないか無い状態が継続している。Hib 以外では、non-typable *H. influenzae* (NTHi) 株 (a～f型までのいずれの抗血清とも菌凝集反応を呈さず型別が不

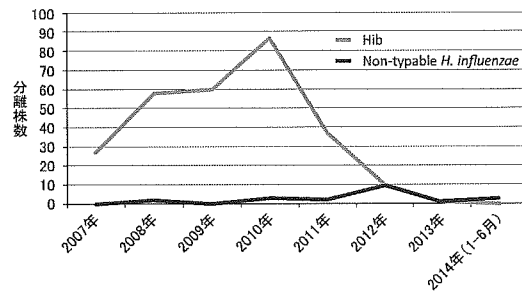


図. 対象9県において小児の侵襲性感染症患者から分離された *Haemophilus influenzae* の菌株数の年次推移

能な株) が Hib ワクチン導入前後において分離されているが、最近の分離株数は、2013年1件、2014年1～6月に3件と少ない。他の荚膜型株は、対象とする9県では分離例が報告されていない。

一方、2012～2013年には、少なくとも香川県、愛知県、神奈川県において、Hif がそれぞれ1株ずつ小児の侵襲性感染症患者から分離されている。

海外における Hia, Hie, Hif による侵襲性感染症の新興

欧州の England・Wales からの報告によると、2001～2010年の10年間、*H. influenzae* による侵襲性感染症における Hif 罹患率 (小児と成人) は、年11%の増加率を示し、2009～2010年には、患者の7.6%から Hif が、また2.6%から Hie が分離された (5.4%から Hib が、56.1%から NTHi も分離されている)。人口10万人当たりの罹患率は、Hif 0.090 (95% CI 0.073-1.10) ならびに Hie 0.030 (95% CI 0.021-0.042) であった⁵⁾。北米・南米においては、少なくともアラスカ、カナダ、アメリカ、ブラジルにおいて Hia による侵襲性感染症の新興が報告されており、地域差があるものの、カナダの Manitoba で30%から Hia が、4%から Hif が分離されている⁶⁾。

わが国では、2013年4月以降、侵襲性インフルエンザ菌感染症の全症例報告が実施されている。分離株の荚膜型別情報の収集は、流行株の把握、今後の本感染症の流行予測ならびにワクチン開発にとって重要である。

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)、Hib、肺炎球菌、HPV 及びボロウイルスワクチン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 (新潟大学)、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)]¹⁻³⁾。愛知県、神奈川県からの分離株を分

表. 対象9県において小児の侵襲性感染症患者から分離された *Haemophilus influenzae* の菌株数の年次推移

	接種開始前	接種開始前	任意接種開始後	任意接種開始後	任意接種開始後 (ワクチン緊急接種事業開始後)	任意接種開始後 (ワクチン緊急接種事業開始後)	任意接種開始後 (ワクチン緊急接種事業開始後、定期接種開始後)	定期接種開始後
期間	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年 (1-6月)
b型	27	58	60	87	37	10	1	0
非b型 (Non-typable <i>H. influenzae</i>)	0	2	0	3	2	9	1	3

与いただきました石和田稔彦氏、ならびに、菌株分離情報をいただきました市・県のご担当者の方々、とりわけ香川県環境保健研究センターの有塚真弓氏に感謝いたします。

参考文献

- 1) 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
- 2) 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、Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチン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25年度総括・分担研究報告書：p53-62, 2014
- 3) Ishiwada N, *et al.*, Vaccine (in press), 2014 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.100
- 4) 佐々木裕子, 他, IASR 34: 195-197, 2013
- 5) Ladhani SN, *et al.*, Emerg Infect Dis 18: 725-732, 2012
- 6) Ulanova M., *et al.*, Lancet Infect Dis 14: 70-82, 2014

国立感染症研究所細菌第二部

佐々木裕子 増田まり子 久保田眞由美
見理 剛 柴山恵吾

<特集関連情報>

成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像と原因菌の特徴

はじめに

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、パスツレラ科に属する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しており、髄膜炎、下気道炎、中耳炎、副鼻腔炎などの原因菌として重要視されている。本菌は、菌体の周囲に莢膜を有する有莢膜型 (a～

f 型の6種) と莢膜を有さない型別不能株 (non-typable *H. influenzae*: NTHi) に分類され、本菌による感染症は、菌血症から全身に播種される侵襲性感染症と局所的な非侵襲性感染症に大別される。今回、成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症について調査を実施したので報告したい。

疫学的状況

本邦においては、2008年12月に Hib ワクチンによる任意接種が開始され、2013年4月の予防接種法改正により Hib ワクチンは定期接種化されることになった。これに伴い、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¹⁾。2013年4月～2014年8月までの期間に、感染症発生動向調査に基づく全国から届出のあった侵襲性インフルエンザ菌感染症について発生状況をまとめたところ、年齢分布においては、4歳までの小児と60歳以上の高齢者に集中して発生が認められ、二峰性のピークを示した (本号1ページ特集図1を参照)。臨床像としては、小児においては、菌血症、髄膜炎、および菌血症を伴う肺炎それぞれの病型における発生数に差は認められなかったが、高齢者においては、大半が菌血症または菌血症を伴う肺炎を呈していることが今回初めて確認された。

また、成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症については、全国の医療機関および地方衛生研究所の協力の下、2013年度から始まった「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」(大石班) において菌株の収集を行い、現在、国立感染症研究所において解析を実施している。送付された菌株の解析状況を表に示した。2014年7月末現在7株送付されており、年齢分布は57～95歳、臨床像はすべての株が菌血症を伴った肺炎由来であった。7症例中4症例に、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肺非小細胞癌などの基礎疾患が認められた。これらの分離株について次項で述べる方法により解析を行った結果、すべての菌株が NTHi であった。海外ではこれまで、成人、特に高齢者の NTHi による侵襲性感染症は散見されてはいたが^{2,3)}、本邦においては、COPD の増悪⁴⁾などの非侵襲性感染症に関する報告が主であった。今回の結果により、本邦におい

表. 成人侵襲性インフルエンザ菌感染症の特徴

菌株番号	年齢(歳)	性別	診断名	分離部位	莢膜型	薬剤感受性	基礎疾患
AHI-1	71	M	菌血症を伴う肺炎	血液	NTHi	—*	気管支喘息
AHI-2	95	F	菌血症を伴う肺炎	血液	NTHi	BLNAR	
AHI-3	86	M	菌血症を伴う肺炎	血液	NTHi	—	
AHI-4	57	F	菌血症を伴う肺炎	血液	NTHi	—	うつ病
AHI-5	67	M	菌血症を伴う肺炎	血液	NTHi	BLNAR	脳出血 慢性閉塞性肺疾患
AHI-6	64	M	菌血症を伴う肺炎	血液	NTHi	—	肺非小細胞癌
AHI-7	88	M	菌血症を伴う肺炎	血液	NTHi	—	

* 供試薬剤すべてに感受性

でもNTHiは、高齢者における侵襲性インフルエンザ菌感染症の主要な原因菌であることが推測されることから、今後さらなる侵襲性感染症に関する発生状況の監視および分離菌株の莢膜型別を継続実施することが重要であると考えられる。先にHibワクチンが導入された海外では、ワクチン導入によるNTHiによる侵襲性感染症への原因菌の変化に関する報告がされている^{5,6)}ことから、本邦においても本感染症に対して注視する必要がある⁷⁾。

莢膜型およびNTHiの決定

莢膜型の決定は、通常a～fの莢膜型に特異的な免疫血清を用いた生菌凝集法により実施される（有莢膜型）。一方、NTHiについては、免疫血清による生菌凝集反応の確認のみでは確定できない。電子顕微鏡による菌体観察も有効な方法であるが、PCR法によって確認可能である。莢膜型特異的PCR法⁸⁾および莢膜の産生に関与する遺伝子 *bexB* および *bexA* の保有を確認するPCR法⁹⁾によりNTHiの判定が可能である。今回送付された7株についても、これらの方法によりすべてNTHiであることが確認された。

薬剤感受性

インフルエンザ菌の薬剤耐性には、 β -lactamase産生による耐性機序 (β -lactamase producing ampicillin-resistance: BLPAR) と β -lactamase産生によらない機序 (β -lactamase non-producing ampicillin-resistance: BLNAR) 等が重要視されており¹⁰⁾、特に、BLNARの増加傾向が懸念されている。送付株には β -lactamase産生株は認められなかったが、BLNARは2株確認された。また、他の5株は、供試6薬剤（ペニシリン系、カルバペネム系、セフェム系）に対して感受性を示した。

まとめ

世界的にNTHiによる成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症が増加しつつある。本邦においても高齢者を中心にNTHiによる侵襲性インフルエンザ菌感染症の発生割合が増加するものと予想されることから、今後の動向監視が重要であると考えられる。

参考文献

- 1) IASR 34: 111, 2013
- 2) Dworkin MS, *et al.*, Clin Infect Dis 44: 810-816, 2007
- 3) Kastrin T, *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 29: 661-668, 2010
- 4) Moghaddam SJ, *et al.*, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 6: 113-123, 2011
- 5) Agrawal A, *et al.*, J Clin Microbiol 49: 3728-3732, 2011
- 6) Shuel M, *et al.*, Int J Infect Dis 15: e167-173, 2011
- 7) IASR 34: 185-190, 2013

- 8) Falla TJ, *et al.*, J Clin Microbiol 32: 2382-2386, 1994
- 9) Davis GS, *et al.*, J Clin Microbiol 49: 2594-2601, 2011
- 10) IASR 31: 92-93, 2010

国立感染症研究所感染症疫学センター
石岡大成 大石和徳

<特集関連情報>

小児における侵襲性インフルエンザ菌、肺炎球菌感染症：2013年

はじめに

インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群レンサ球菌（GBS）はいずれも細菌性髄膜炎など特に年少児で重篤な疾病の原因となる頻度の高い細菌である。インフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) と肺炎球菌については、2008年12月および2010年2月より、わが国でも結合型ワクチンが販売開始され、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。2013年4月より定期接種に導入され生後2か月より接種が行われている。我々は、厚生労働科学研究事業研究班（神谷班、庵原・神谷班）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2007年より継続して実施している。今回は公費助成開始3年後の2013年までにワクチンが及ぼしたインパクトについて報告する。

調査方法

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。報告対象とした患者は、生後0日～15歳未満で、インフルエンザ菌、肺炎球菌、GBSによる侵襲性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日時点の県別推計人口を用いた。ワクチン導入後の罹患率の変化を評価するために、2008～2010年の罹患率をベースとして、2013年における罹患率の減少率を計算した。菌の同定・血清型判定は、国立感染症研究所で実施し、血清型分布の変化につき検討を行った。

結果

2013年1～12月に各県より報告された5歳未満の患者数は、10道県合計でそれぞれHib髄膜炎2例、Hib非髄膜炎感染症1例、肺炎球菌髄膜炎13例、肺炎球菌非髄膜炎感染症96例、GBS髄膜炎11例、GBS非髄膜炎感染症23例であった。上記の報告数より、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）の罹患率からの減少率を検討した（次ページ表1）。侵襲性Hib感染症（IHD）罹患率は、髄膜炎0.17、非髄膜炎0.10であり、2013年の減少率は98%であった。侵襲性肺炎球菌感染

表1. 公費助成前後での小児期侵襲性細菌感染症の罹患率変化
(5歳未満人口10万人当たり)

	2008- 2010	2011	減少率 (%)	2012	減少率 (%)	2013	減少率 (%)
Hib髄膜炎	7.71	3.34	57	0.59	92	0.17	98
Hib非髄膜炎	5.15	3.00	42	0.91	82	0.10	98
肺炎球菌髄膜炎	2.81	2.09	26	0.76	73	1.10	61
肺炎球菌非髄膜炎	22.18	18.12	18	10.62	52	9.71	56
GBS髄膜炎	1.29	1.25	3	1.52	-17	0.93	28
GBS非髄膜炎	1.15	1.10	4	1.21	-5	2.33	-102

症 (IPD) 罹患率に関しては、髄膜炎1.10、非髄膜炎9.71であり、それぞれ61%、56%の減少率であった。GBS感染症は髄膜炎で減少傾向(28%)であったが、非髄膜炎では102%の増加であった。

IPD 109症例のうち血清型が判明したのは94症例(86%)であった。19Aが最も多く42例、次いで24F(12例)、15A(9例)、15C(8例)、10A(5例)であった(表2)。血清型のワクチンカバー率を計算した。7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)に含まれる血清型(vaccine serotype: VT)は4例(4%)であり、ワクチンでカバーされない血清型(non-vaccine serotype: nVT)が90例(96%)を占めた。13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)のVTは50例(53%)であった。

Non typable インフルエンザ菌感染症は、2013年は2例が報告された。1歳4か月男児の髄膜炎と3歳2か月男児の肺炎であった。いずれもHibワクチンの接種を受けていた(3回、4回)。

5歳以上15歳未満小児IHD、IPD罹患状況に関しても調査を実施した。2008~2013年の6年間で、IHD 29例、IPD 63例が報告された。基礎疾患保有率は51.7%、61.9%であり、5歳未満の9.2%、15.5%と比較して有意に高率であった($p<0.0001$)。ワクチン接種後罹患例は、IHDでは0例、IPDでは7例(PCV7 4例、PPV23 3例)であった。2013年の罹患率は、0.04、0.20であり、2008~2010年の平均罹患率0.24、0.52と比較し、83%、61%の減少率であった。

考 察

小児用結合型ワクチン導入によりIHD、IPDが有意に減少したことが明らかになった。しかしながら、IPDにおいては、nVTの増加が顕著であり、それに伴いIPD罹患率の減少は2012~2013年にかけて、ほぼプラトーに留まった。今後は、より幅広い血清型をカバーするPCV13の接種率向上に努める必要がある。ワクチン効果を正確に評価するために、疫学状況、分離菌血清型の変化などについて今後も継続して検討することが重要と考える。

また、ワクチン導入により、5歳以上15歳未満のIHD、

表2. 肺炎球菌血清型の内訳

表2. 肺炎球菌血清型別別		ワクチンカバー率	
血清型	症例数		
6B	1	PCV7 VT(4%)	PCV13 VT(53%)
14	0		
23F	0		
9V	0		
19F	2		
4	1	nVT(96%)	nVT(47%)
18C	0		
19A	42		
6A	2		
3	1		
7F	1		
5	0		
1	0		
6C	1		
10A	5		
11E	1		
12F	1		
15A	9		
15B	1		
15C	8		
16F	1		
24F	12		
33F	4		
35B	1		

IPD罹患率も低下する間接効果が認められた。5歳以上の罹患率では半数以上が何らかの基礎疾患を有しており、ハイリスク群への有効なワクチン接種戦略を確立することも今後の課題である。

国立病院機構三重病院小児科

菅 秀 庵原俊昭 浅田和豊

札幌市立大学 富樫武弘

福島県立医科大学 細矢光亮 陶山和秀

千葉大学 石和田稔彦

新潟大学 齋藤昭彦 大石智洋

岡山大学 小田 慈

高知大学 脇口 宏 寺内芳彦

福岡歯科大学 岡田賢司

鹿児島大学 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

国立感染症研究所 柴山恵吾 常 彬

<特集関連情報>

小児侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の細菌学的解析結果

はじめに

肺炎球菌は中耳炎、肺炎、菌血症/敗血症、髄膜炎の原因菌である一方、ヒトの上咽頭の常在菌としても存在している。肺炎球菌が無菌部位検体から検出される感染症(髄膜炎、菌血症など)は侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)と呼ばれる。

小児IPDはすでにワクチン接種により予防可能な疾患となっている。我々は2007年度から始まった「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」班において、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の効果を明らかにするために、10道県の小児の人口当たりのIPD罹患率に関する調査を行ってきた¹⁾。そして昨年、研究班で収集した2012年までの

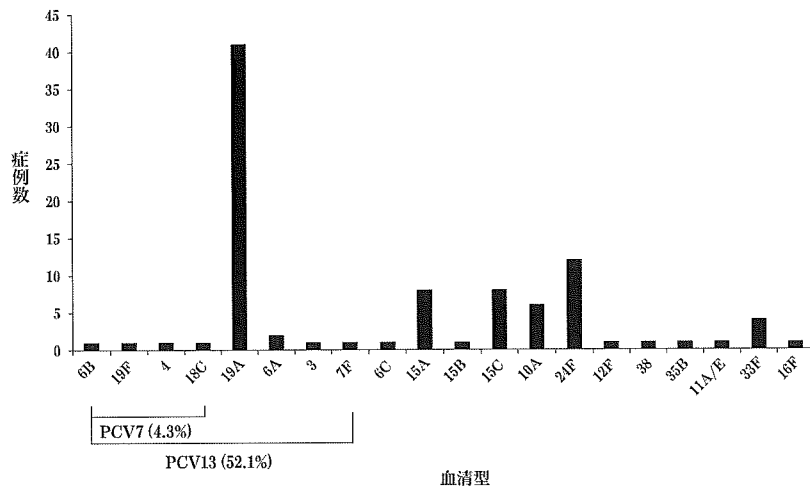


図1. 2013年9県で発症した小児IPD由来肺炎球菌の血清型分布 (n=94例)

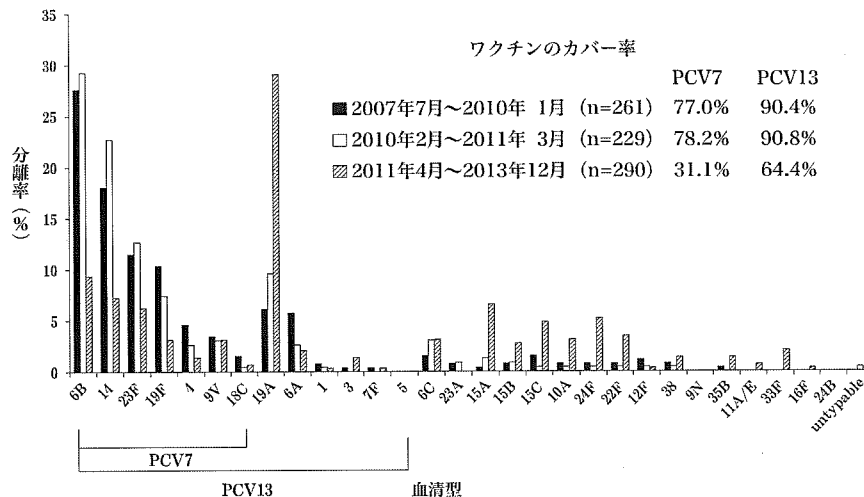


図2. 2007～2013年の9県の小児IPD由来肺炎球菌の各血清型の分離率

小児IPD由来肺炎球菌の解析結果を本誌に発表した²⁾。その結果、公費助成開始以降、PCV7に含まれている肺炎球菌の分離率が明らかに減少し、予防効果が実証された。その一方、PCV7非含有血清型の分離率が増加し、いわゆる serotype replacement³⁾も観察された。今回は、2013年に発生した小児IPDに由来する肺炎球菌の解析結果を中心に報告する。

解析方法

2013年、9県に発症した小児IPD由来の肺炎球菌を収集し、血液寒天培地に37℃、5% CO₂下で一晩培養し、Statens Serum Institut 製抗血清を用いて莢膜膨化法で血清型を決定した。

本文のすべての集計は症例数をもとに行った。

結果

1. 小児IPDの患者情報

2013年の1年間に、9県のIPD症例96例から肺炎球菌を収集した。96症例のうち、髄膜炎は10例、菌血症

は85例、骨髄炎は1例であった。その中の20症例は、PCV7、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13)、および23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23) のいずれについても接種歴がなかった。96症例の中で、5歳未満のIPDは92例で、5歳以上のIPD症例は4例であった。

2. 2013年の小児IPD由来肺炎球菌の血清型分布

96症例のうち、2症例から分離された菌株は実験室で増殖しなかったため、94症例の肺炎球菌について細菌学的解析を行った。血清型別の結果を図1に示す。PCV7に含まれる血清型による症例は4例 (血清型はそれぞれ6B, 19F, 4, 18C) で、PCV7のカバー率は4.3%であった。これらの4例はいずれもワクチンの接種歴がなかった。PCV7のカバー率はワクチン導入される前²⁾に比べると、顕著に減少しているので、ワクチンの導入効果と考えられた。PCV13のカバー率は52.1%で、すべての症例でPCV13の接種歴はなかった。そのう

ち、19A型肺炎球菌は41例(43.6%)から分離され、最も多かった。2013年にはbreakthrough infectionまたはvaccine failureはみられなかった。

一方、PCV13にも含まれない血清型によるIPDは45例(47.9%)であった。24F, 15A, 15C, 10A, 33F型肺炎球菌がそれぞれ12(12.8%), 8(8.5%), 8(8.5%), 6(6.4%), 4(4.3%)例から分離された。

3. 2007年からの小児IPD由来肺炎球菌の血清型分布の結果のまとめ

2007年7月～2013年12月現在までの9県におけるIPDの発症時期を、PCV7の導入前(2007年7月～2010年1月)、任意接種開始後(2010年2月～2011年3月)、公費助成開始後～定期接種期(2011年4月～2013年12月)に分けて、分離された肺炎球菌の血清型別解析の結果をまとめた。2011年4月以後のPCV7に含まれている血清型の肺炎球菌の分離が減少した。その一方、PCV7非含有血清型菌の分離率の増加がみられた(前ページ図2)。

以上の結果から、PCV7は日本においても小児IPD予防に有効であることが示された。19A型は2013年11月に導入されたPCV13に含まれている血清型であるため、今後の減少が期待できる。しかし、24F, 15A, 15C, 10A, 33F型は小児に使用できるPCV7, PCV13および10価肺炎球菌結合型ワクチンにも含まれていない血清型であるため、今後これらの血清型による症例が増加しないかどうか、監視が必要である。

結論と考察

我々は、PCV7導入前から同一地域における小児IPDの疫学調査を始めたため、ワクチンの効果をリアルタイムに、かつ正確に把握することができたと考えている。2013年には、PCV7に含まれる血清型の分離菌はさらに減少し、小児IPDの予防に対してワクチンの顕著な効果が証明された。一方、分離菌は小児用すべてのワクチンに含まれない血清型の割合が47.9%までに増加し、PCV13導入後のワクチン非含有タイプのさらなるserotype replacementが懸念されている。肺炎球菌には多数の血清型が存在するため、ポリサッカライドをターゲットとするワクチンには限界がある。肺炎球菌の共通抗原をターゲットとする次世代ワクチンの早期開発が必要である。

参考文献

- 1) IASR 34: 62-63, 2013
- 2) IASR 34: 64-66, 2013
- 3) Jacobs MR, *et al.*, Clin Infect Dis 47: 1388-1395, 2008

国立感染症研究所細菌第一部
常 彬 大西 真
国立病院機構三重病院小児科
庵原俊昭

<特集関連情報>

成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の臨床像と原因菌血清型分布に関する記述疫学(2013年)

背景・目的

侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)に対するわが国のワクチン政策において、小児に対しては7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が2010年11月から公費助成(子宮頸がん等ワクチン接種促進事業)が始まった。その後、2013年4月からPCV7の小児に対する定期接種が開始され、2013年11月からはPCV7が13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)に切り替わった。このような状況から、海外同様、わが国においても小児のPCV導入による集団免疫効果に伴う成人IPD原因菌の血清型置換が明らかになりつつある¹⁾。一方、成人では1988年に23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)が承認され、2014年6月にPCV13が65歳以上の成人に対して適応拡大がされた。また、2014年10月からは65歳以上の成人に対するPPSV23の定期接種(B類)が予定されている。本研究の目的はPPSV23定期接種化前の2013年度におけるIPD患者の臨床像と原因菌血清型分布との関連を記述することである。

方 法

2013年4月～2014年3月までに厚生労働省研究班(成人IPD研究班)における10道県のネットワークで収集された調査票と菌株情報をもとに、成人IPDの臨床像と原因菌の血清型分布についてまとめた。

結 果

2013年度の10道県における成人IPD研究班への成人IPD登録症例数は87例、回収できた菌株は85株、調査票が回収できたのは84例、菌株と調査票がそろった症例は83例であった。なお、同時期に発生動向調査で報告された成人IPDは213例であった。83例の年齢中央値は69歳(範囲: 25～93歳)、男性が49例(59%)であった。喫煙者は32例(39%うち無回答9例)、基礎疾

表. 侵襲性肺炎球菌感染症患者の臨床的特徴

患者の年齢	患者数(%)
18-49歳	10(12%)
50-64歳	21(25%)
≥65歳	52(63%)
合計	83
病型	患者数(%)
髄膜炎	18(22%)
菌血症を伴う肺炎	45(54%)
菌血症	14(17%)
その他の病型	5(6%)
患者の特徴	患者数(%)
男性	49(59%)
喫煙歴	32(39%)
アルコール多飲歴	7(8.4%)
PPSV23の接種歴	4(4.8%)
免疫不全を伴わない基礎疾患	20(24%)
免疫不全	38(46%)
集中治療室管理	18(22%)
人工呼吸器管理	19(23%)

注) 免疫不全には悪性腫瘍、ステロイド投与、免疫抑制剤投与、肝移植、骨髄移植、無脾、脾臓低形成等を含む

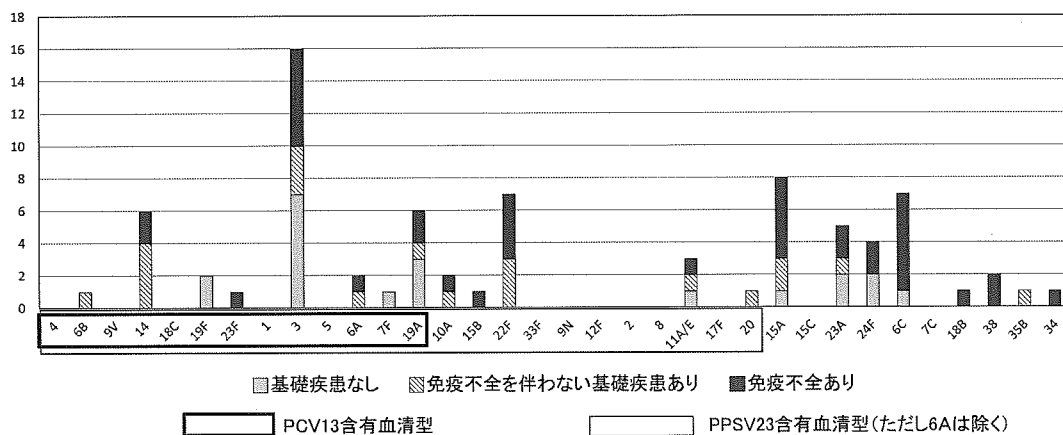


図. 原因菌の血清型分布と基礎疾患

患のある患者は58例(70%うち無回答5例)で、うち免疫不全を伴う患者は38例(46%)であった。基礎疾患の内訳は悪性腫瘍17例(20%)、ステロイド投与13例(16%)、自己免疫性疾患12例(14%)、無脾・脾臓低形成8例(10%)、慢性肝疾患8例(10%)などであった(重複あり)。免疫不全には悪性腫瘍、ステロイド投与、免疫抑制剤投与、肝移植、骨髄移植、無脾、脾臓低形成等が含まれる。PPSV23の接種歴がある患者は4例(4.8%うち無回答22例)であった。人工呼吸器管理は19例(23%)、集中治療室管理は18例(22%うち無回答1例)であった。主な病型は菌血症を伴う肺炎45例(54%うち無回答1例)、髄膜炎18例(22%うち無回答1例)、菌血症のみ14例(17%うち無回答1例)であった(前ページ表)。死亡例は21例(致死率25%)であったが、転帰の記載なし30例を分母に含む。また、83例において、起因菌の血清型は3型が最多で17例(20%)、次いで15Aが8例(10%)で、PCV7含有血清型、PCV13含有血清型の割合は、それぞれ14%(12/83)、46%(38/83)、PPSV23含有血清型は60%(50/83)であった。

基礎疾患の有無とその内容に関して回答のあった78例において、基礎疾患のない症例(20例)、免疫不全を伴わない基礎疾患を有する症例(20例)、免疫不全を伴う症例(38例)それぞれの原因菌株のPCV13含有血清型の割合は、それぞれ65%(13/20)、50%(10/20)、32%(12/38)であった(図)。また、基礎疾患のない症例の病型の割合は菌血症を伴う肺炎が60%(12/20)、菌血症が5%(1/20)であったのに対し、免疫不全を伴う症例ではそれぞれ47%(18/38)と26%(10/38)であった。

考察

2013年度の10道県における成人IPD研究班において登録された成人のIPD患者について検討した。報告された83例のうち基礎疾患を有する症例は58例(70%)で、うち免疫不全状態であった者は38例(46%)であった。また、基礎疾患をもつ症例は原因菌としてPCV13非含有血清型の割合が高く(50%)、免疫不全患者に限

定すると、この傾向はより強かった(68%)。免疫不全を伴う症例では感染源不明の菌血症の割合が増える(26%)傾向がみられた。Lujánらは免疫不全状態と心肺系の基礎疾患を有するIPD患者においてPCV13非含有かつPPSV23非含有血清型が検出される頻度が高く、免疫不全では本来IPDを起こしにくい血清型が原因菌となっている点を指摘しており²⁾、本研究結果と矛盾しない。2006～2007年に実施された国内のIPD患者に関する研究において、成人IPD患者195例のうち135例(69.2%)が基礎疾患を有しており、死亡の詳細は不明なものの、基礎疾患をもつ症例では有意に致死率が高かったと報告されている³⁾。本研究報告例では21例が死亡しているが、うち86%が基礎疾患を有しており、先行研究の結果と一致していた。

制約として、観察期間中に小児肺炎球菌ワクチンが7価から13価に切り替わったこと、発生動向調査を通じて10道県から報告された症例数と比較し本研究への登録数が少なく過小評価となっていること、調査票に対する無回答が多いことなどが挙げられ、その影響が結果に反映されている可能性がある。

結論

成人のIPD患者で基礎疾患を有する症例は70%と多く、46%が免疫不全患者であった。基礎疾患のない患者に比べて、免疫不全患者の原因菌としてPCV13非含有血清型の割合(68%)が高く、菌血症の病型をとる割合(26%)が高かった。今後も継続した動向把握が重要である。

謝辞：成人IPD研究班にご協力いただいている地方感染症情報センター、保健所、地方衛生研究所、医療機関に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) IASR 35: 179-181, 2014
- 2) Luján M, *et al.*, Clin Infect Dis 57: 1722-1730, 2013
- 3) Chiba N, *et al.*, Epidemiol Infect 138: 61-68, 2010

成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班

西 順一郎 丸山貴也 渡邊 浩 柳 哲史
高橋弘毅 武田博明 田邊嘉也 笠原 敬
藤田次郎 横山彰仁 山崎一美

国立感染症研究所感染症疫学センター

福住宗久 牧野友彦 高橋琢理 松井珠乃
石岡大成 木村博一 大日康史 砂川富正
大石和徳

国立感染症研究所細菌第一部

常 彬 大西 真

国立感染症研究所真菌部 金城雄樹

<特集関連情報>

成人肺炎球菌性肺炎の疫学

背景

肺炎球菌は、表面を莢膜多糖体 (capsular polysaccharide: CPS) で覆われたグラム陽性双球菌であり、少なくとも93種類の血清型に分類される。小児の鼻咽頭に定着することが多く、小児、成人において中耳炎、急性気管支炎、肺炎の原因となり、敗血症、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) をきたす¹⁾。ワクチンにはCPSを抗原とした23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23)、肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7, PCV13など) があり、小児および成人のIPDの発生を抑制する効果が示されている。しかし、成人の肺炎球菌性肺炎に対する有効性を示すエビデンスは限られている。

世界各国の報告において、肺炎球菌はもともと主要な成人肺炎の起炎菌であり、本邦でも成人肺炎症例中の17~24%を占めると報告されている^{2,3)}。しかし、比較的研究が進んでいるIPDに比べて、肺炎球菌性肺炎の一般人口における発生率については、ほとんど情報が蓄積されていない。世界的にみて最も高齢化が進行する日本において、有効な肺炎対策を計画・実施するには、肺炎球菌性肺炎の疾病負荷に関する正確なデータが必須である。

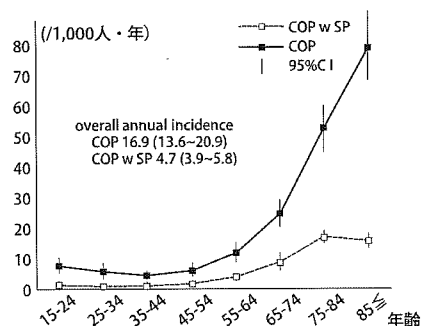


図1. 年齢群別の成人市中発生肺炎(COP)と肺炎球菌関連肺炎(COP w SP)の日本における発生率

方法

全国成人肺炎研究グループ (APSG-J) は、多施設共同前向き研究を行い、2011年9月~2013年1月までの期間、北海道、千葉、高知、長崎の4県の急性期病院において、受診した市中発生成人肺炎 (community onset pneumonia: COP) を全例登録し、臨床検体と臨床情報を収集した。血液培養法、および喀痰検体から定量培養法、multiplex PCR法、尿中抗原検査法を用いて、肺炎球菌の同定を行った。また、各病院の総外来受診数、および厚生労働省が実施している患者調査のデータに基づいて推定モデルを構築し、肺炎の発生率を算出した。

結果

解析対象となった1,772症例のうち、59%が男性であり、75%が65歳以上、25%が85歳以上であった。血液培養を行った1,039例中の1%、喀痰培養を行った1,594例中の9%から肺炎球菌が分離同定された。受診前に抗菌薬が投与されている場合を考慮し、喀痰中multiplex PCR法陽性例、尿中抗原陽性例を併せると、肺炎球菌関連の肺炎は全体の28%と算出された。なお、肺炎球菌の陽性率について、明確な季節変動は認めなかった。

本邦における成人COPおよび肺炎球菌関連肺炎の年間発生率 (/1,000人・年) は、それぞれ16.9, 4.7であった。年齢群別のCOPおよび肺炎球菌関連肺炎の発生率を図1に示す。いずれも発生率は65歳以上の高齢者で急激に増加していた。喀痰から分離培養された肺炎球菌の血清型を調べたところ、3型が最も多く、次いで19F, 6Bの順であった (図2)。PPV23の血清型カバー率は62.7%, PCV13は49.3%であった。また本研究では、高齢化社会を背景として、肺炎球菌関連肺炎と同様に、誤嚥性肺炎の発生率が高いことが確認された。

考察

本研究では、依然、肺炎球菌は成人肺炎の起炎菌として重要であり、特に65歳以上の高齢者において、肺炎球菌関連肺炎の発生率が著明に増加することが示された。血清型分布については、2013~2014年にかけて実施されたIPDサーベイランスの結果と類似した傾向

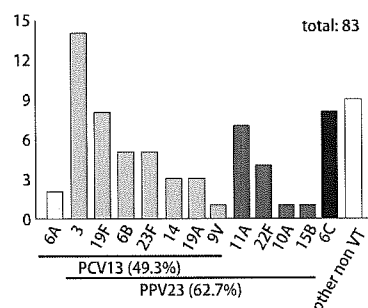


図2. 成人市中発生肺炎の喀痰から分離された肺炎球菌の血清型分布

が認められた¹⁾。

本邦では、2014年にPPV23が定期接種化され、PCV13の適応が高齢者にも拡大された。これにともない、高齢者におけるワクチン接種率が上昇することが期待される。しかし、優先すべき接種対象者グループの選定、適切なワクチンの接種時期、追加接種の必要性について、十分なエビデンスに基づいて議論されているとは言いがたい。また、小児に対して接種されるPCV13の間接効果が加わることで、IPDと同様に、成人肺炎球菌性肺炎症例中の血清型置換 (serotype replacement) が発生することが予想される。高齢者の肺炎は多因子が複雑に関与しており、その対策には、ワクチンのみならず多角的戦略が求められる。肺炎球菌性肺炎の発生率および血清型分布について、継続的なモニタリングを実施するとともに、ワクチン以外の高齢者肺炎に対して有効な予防手段の確立が求められる。

謝辞：APSG-Jにご協力いただいている各医療施設の関係者の方々に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) IASR 35: 179-181, 2014
- 2) Shindo Y, *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 188: 985-995, 2013
- 3) Ishiguro T, *et al.*, Intern Med 52: 317-324, 2013
長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野
全国成人肺炎研究グループ
(Adult Pneumonia Study Group-Japan; APSG-J)
森本浩之輔 鈴木 基 石藤智子 阿部昌彦
浜重直久 麻生憲史 青島正大 有吉紅也

<特集関連情報>

小児侵襲性肺炎球菌感染症患者において7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 接種後にみられた感染血清型に対する低応答

PCV7は2010年11月から小児に対して公費助成が開始され、2013年4月には定期接種となった。我々は、2009年10月～2013年4月の期間に、小児侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) 患者を対象としPCV7の接種前後の特異免疫応答 (特異IgG量, オプソニン活性: OI) を、PCV7含有の7血清型について検討した¹⁾。

方 法

国内協力病院より得られた小児IPD症例について、その感染血清型、PCV7接種歴、基礎疾患等の情報を収集するとともに、IPD急性期血清および回復後のPCV7接種1カ月後以降の血清を回収した。研究期間中に小児IPD症例が56例報告され、IPD後にPCV7接種を受けた17例についてIPD前後のペア血清を比較した。

結 果

17例の幾何平均では、血清型6Bを除く6血清型に対

表. 低応答を示した小児IPDの6症例におけるPCV7接種後のオプソニン活性

症例	感染血清型	各血清型に対するオプソニン活性						
		4	6B	9V	14	18C	19F	23F
1	23F	1,914	5,698	1,709	2,842	2,176	1,724	<4
2	6B	366	<4	17,496	3,136	2,287	2,021	945
3	6B	2,564	<4	2,515	1,537	2,220	673	3,469
4	6B	5,251	<4	17,496	1,134	2,362	623	1,801
5	6B	1,979	<4	2,498	4,621	1,688	6,307	17,496
6	6B	2,901	<4	2,028	17,496	688	6,788	17,496

して有意な特異IgG量の上昇が認められた。OIについても7血清型すべてに対して有意な上昇が認められた。次に、17例中14例のPCV7含有血清型によるIPD症例について、PCV7接種による各血清型に対する免疫応答を検討した。その結果、IPD急性期 (PCV7接種前) の特異IgG量は1例を除いてすべての症例でIPD感染予防閾値とされる0.2 $\mu\text{g/ml}$ を上回っている一方で、OIは全例においてIPD感染予防閾値を下回る4以下であった。さらにPCV7接種後のOIについては、8例では感染血清型特異的OIが顕著に増加上昇したが、6例は4以下と不変であった。低応答症例6例においてPCV7接種後の感染血清型特異IgG量は0.13～2.80 $\mu\text{g/ml}$ となっていることから、IPD予防閾値として特異IgG量 ($\geq 0.2 \mu\text{g/ml}$) よりもOI (≥ 8) が、より血清学的感染予防免疫能の指標として有用であることが考えられた²⁾。また、低応答6例のIPD原因血清型は6Bが5例、23Fが1例であった。感染血清型以外についてはPCV7接種後に良好なOIの上昇がみられたことから、PCV7接種に対する低応答は感染血清型特異的に認められていることが明らかとなった (表)。

このような小児IPD後の感染血清型や保菌血清型に対する低応答は、莢膜ポリサッカライドT細胞非依存性2型抗原: TI-2 antigenが感染防御抗原となるような他の病原細菌 (インフルエンザ菌、髄膜炎菌) による感染症でしばしば報告されており³⁾、普遍的な現象と考えられる。低応答は数カ月～1年以上継続することが我々の症例や過去の報告にも認められることから、該当ワクチンの追加接種とともに、低応答症例における特異免疫応答の経過観察が重要である。

参考文献

- 1) Tamura K, *et al.*, Vaccine 32: 1444-1450, 2014
- 2) Oishi T, *et al.*, Vaccine 31: 845-849, 2013
- 3) Kaplan SL, *et al.*, J Pediatr 120: 367-370, 1992
大阪大学微生物病研究所
感染症国際研究センター
田村和世 明田幸宏
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＞

高齢者の肺炎球菌ワクチンの定期接種について

予防接種法に基づく定期接種への導入

高齢者の肺炎球菌ワクチンの接種については、平成22(2010)年2月の「予防接種制度の見直しについて(第一次提言)」以降に、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会で実施されてきた議論等を踏まえ、平成24(2012)年5月にとりまとめられた「予防接種制度の見直しについて(第二次提言)」の中で、「医学的・科学的観点から、高齢者の肺炎球菌ワクチン(23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン)の接種を広く促進していくことが望ましい」と結論された。その後、平成25(2013)年4月に立ち上げた厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会等において、広く接種機会を提供する仕組みとして接種を実施する場合における接種対象者や接種方法等について、専門家による技術的な整理が行われ、かつ必要となる財源の捻出方法等について関係者と協議の結果、一定の調整が図られたことから、平成26(2014)年7月に予防接種法政省令の改正により、同年10月1日から定期接種に導入され、B類疾病として実施されることとなった。

B類疾病は「個人の発病又はその重症化を防止し、併せてこれによりそのまん延の予防に資するため特に予防接種を行う必要があると認められる疾病として政令で定める疾病」として区分され、従来の二類疾病に相当する。また定期接種を行う際の接種を受ける法律上の義務はなく、かつ、行政からの勧奨はなく、自らの意思で接種を希望する者のみに接種が行われるワクチンである。

接種方法

高齢者の肺炎球菌感染症の定期的予防接種は、65歳の者および60歳以上65歳未満の者であって、心臓、腎臓または呼吸器の機能に自己の身の日常生活活動が極度に制限される程度の障害を有する者およびヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者に対し、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(ニューモバックスNP)を1回皮下接種または筋肉内注射を行う。ただし、既に接種歴のある方における再接種を定期接種で実施する必要性については、様々な意見があるところであり、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において、今後の検討事項としていることから、過去に当該予防接種を1回以上接種した者は、定期接種の対象とはならない。また、過去5年以内に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、接種により注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応が、初回接種よりも頻度が高く、程度が強く発現すると報告されていることから、予防接種を行うに当たっては、予診票により、接種歴について確認を

表. 成人用肺炎球菌ワクチン経過措置対象者(平成26年度)

○平成26年度に各年齢となる者

65歳：昭和24年4月2日生～昭和25年4月1日生の者
70歳：昭和19年4月2日生～昭和20年4月1日生の者
75歳：昭和14年4月2日生～昭和15年4月1日生の者
80歳：昭和9年4月2日生～昭和10年4月1日生の者
85歳：昭和4年4月2日生～昭和5年4月1日生の者
90歳：大正13年4月2日生～大正14年4月1日生の者
95歳：大正8年4月2日生～大正9年4月1日生の者
100歳：大正3年4月2日生～大正4年4月1日生の者
101歳以上：大正3年4月1日以前の生まれの者

行うことが重要である。

また、平成26年10月1日時点において66歳以上の者に対しても1回の接種機会を提供するため、平成26年10月1日～平成31(2019)年3月31日までの間、時限措置として、各年度に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳または100歳となる者および平成26年10月1日～平成27(2015)年3月31日までの間においては100歳以上の者も接種対象とする(表)。

なお、定期接種の対象者であった間に、長期にわたり療養を必要とする病気にかかっていた等の特別の事情があることにより予防接種を受けることができなかったと認められる者については、当該特別の事情がなくなった日から起算して1年を経過する日までの間、定期接種を受けることができる(予防接種法施行令第一条の二 二項)。

定期接種に使用できるワクチンについて

沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(プレベナー13)が平成26年6月20日付けで、65歳以上の者に対する肺炎球菌による感染症の予防の効能・効果が薬事承認された。沈降13価肺炎球菌結合型ワクチンを定期接種に使用することの是非の検討については、同年7月に開催された厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会にて審議が行われた。結果、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチンの高齢者における臨床的な予防効果や、小児において同ワクチン製剤を定期接種として用いていることによる高齢者への影響等に関するデータの収集を行い、定期接種で使用することの是非について、科学的知見に基づいた専門家による検討を行うこととされた。現時点で、検討結果の結論は得られておらず、定期接種が開始される本年(平成26年)10月1日時点では沈降13価肺炎球菌結合型ワクチンを定期接種に使用することはできない。高齢者の肺炎球菌ワクチンの接種導入に伴うQ&Aを厚生労働省ホームページ(http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/haienkyukin/index_1.html)にて公開しており、詳細についてはこちらを参照されたい。

おわりに

インフルエンザに加えて、B類疾病として新たに高齢者の肺炎球菌感染症を対象とした定期接種が行われ

ることにより、当該感染症による疾病負担が軽減されることが期待される。本定期接種の円滑な導入に向けて、地方自治体と協力の上、必要な情報の提供に取り組んでまいりたい。

厚生労働省健康局結核感染症課

<速報>

日本国内で感染した17例のデング熱症例

1940年代以降、国内で感染したデング熱症例は報告されていなかったが¹⁾、2014年8月26日に約70年ぶりに東京都内で感染したと思われるデング熱症例が報告された。その後も東京都内を中心に海外渡航歴のないデング熱症例が報告され、2014年9月16日現在、124例となっている。国立国際医療研究センターでは、9月15日までに17例の国内感染例を診療しており、この17症例についての疫学的情報、臨床症状、検査所見について解析した。

患者の年齢は中央値33歳(6~64歳)、性別は男性9例、女性8例であった。発症日は最も早い患者で8月12日であった。発症日から受診日までの日数は中央値3日(0~24日)であった。17例の発症日をプロットした流行曲線を図1に示す。17例の患者すべてに3カ月以内の海外渡航歴はなく、代々木公園、新宿中央公園、明治神宮、神宮外苑のいずれかで感染したものと考えられた(図2)。これまでに14例が入院となり、3例が外来で経過観察となった。

臨床症状では発熱(17例:100%)、頭痛(15例:88.2%)、関節痛(7例:41.2%)、筋肉痛(7例:41.2%)の頻度が高かった。嘔気(4例:23.5%)、嘔吐(2例:11.8%)、下痢(0例:0%)といった消化器症状や、咽頭痛(2例:11.8%)、咳嗽(3例:17.6%)、喀痰(1例:5.9%)といった呼吸器症状は頻度が低かった。初診時に皮疹がみられたのは4例(23.5%;それぞれ発症から2日、6日、7日、8日目に初診)であったが、経過を通して皮疹が出現したのは14例(82.4%)であった。発熱期間が観察できた15例では、38°C以上の発熱がみられた期間は中央値7日間(4~11日間)であった。1例において腹痛、体液(胸水および腹水)貯留所見および

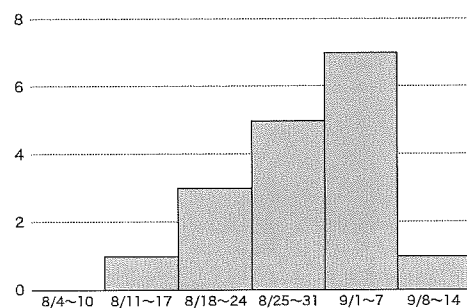


図1. デング熱患者の発症日(2014年)

肝機能障害(AST 914 IU/l, ALT 277 IU/l, LDH 2,189 IU/l)がみられたが、現在は軽快傾向である。なお、デング出血熱の定義を満たす重症症例はなかった。

初診時の検査所見は、白血球 $2,600/\text{mm}^3$ (四分位範囲2,400-3,490); Ht 41.8% (38.3-42.7); Plt $11.5/\text{mm}^3$ (8.8-15.5); AST 35 IU/l (23-42); ALT 22 IU/l (14-28); LDH 227 IU/l (176-235); CRP 0.84 mg/dl (0.26-1.93)であった。初診時に白血球減少($<3,500/\text{mm}^3$), 血小板減少($<15.0/\text{mm}^3$)がみられたのはそれぞれ13例(76.5%), 12例(70.6%)であったが、発熱期を過ぎてから受診した1例を除いたすべての患者で経過中に白血球減少・血小板減少が観察された。

デング熱の診断については、国立感染症研究所における遺伝子検査で診断された症例が4例、東京都健康安全研究センターにおけるNS1抗原検査(ELISA法)で診断されたものが1例、デング熱IgM抗体(ELISA法)で診断されたものが1例、国立国際医療研究センターで行った、イムノクロマトグラフィー法を用いてNS1抗原・IgM/IgGを同時に測定できるデング熱迅速検査キットSD BIOLINE Dengue Duo (Standard Diagnostics社, 韓国)で診断されたものが11例であった。遺伝子検査でウイルスが検出された4例のウイルスの血清型はすべてDENV-1であった。デング熱迅速検査キットで診断された11例すべてでNS1抗原が陽性となり、3例でデング熱IgM抗体が陽性となった。NS1抗原は発症から受診までの日数が0~7日の症例で陽性となり、IgM抗体は6~7日の症例で陽性となった。

デング熱の臨床症状は発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛といった非特異的な症状の頻度が高い²⁾ため、臨床症状だけでは診断は難しい。我々の診療した17例では、これまでに厚生労働省より発表されている代々木公園周辺、新宿中央公園、神宮外苑のいずれかでの明確な蚊の刺咬歴があり、診断の手がかりとなった。今後、感染地域は拡大する可能性はあるが、現在発表されているこれらの地域での曝露歴は診断に有用であると考えられる。デング熱では皮疹が特徴的な所見であるが、

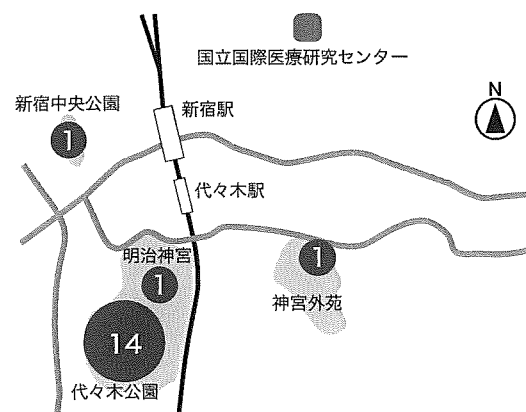


図2. デング熱患者の推定感染場所

発熱期では皮疹がみられないことが多い。今回の17例のうち初診時に皮疹がみられたのは4例のみであり、このうち2例はすでに解熱していた。最終的には14例で皮疹が確認されており、頻度が高い所見ではあるが、解熱する前後に出現することが多いため、発熱期の診断の手がかりとはなり難い。

血液検査所見では、白血球減少と血小板減少が Deng 熱を疑う手がかりとなりうるが^{2,3)}、初診時には白血球・血小板が正常である患者もそれぞれ4例、5例あり、初診時にこれらの検査所見がないからといって Deng 熱を除外することはできない。今回の17例ではすべて経過中に白血球減少・血小板減少が観察されており、臨床症状や曝露歴から Deng 熱が疑わしいが初診時に検査所見でこれらの所見がみられない場合は、フォローアップを行い、これらの所見が出てこないか慎重に観察すべきである。

Deng 熱の診断は、本来遺伝子検査でウイルスを検出するか、ELISA 法による IgM 抗体を検出することによってなされる。しかし、現状では国内 Deng 熱症例が急増しており、患者が感染したと推定される場所の情報とを考慮した上でイムノクロマトグラフィー法での NS1 抗原陽性をもって Deng 熱として届出が行われている。

Deng 熱は近年、日本国内での感染の報告がなかった感染症であるが、輸入感染症としてすでに年間200

例以上が報告されていた既知の疾患であり、国内感染例であることで診療内容に違いはない。対症療法を行いながら重症化の徴候を見逃さないようにすることが重要である点も、輸入感染症としての Deng 熱の診療と同様である。

引用文献

- 1) Hotta S, Medical Entomology and Zoology 49 (4): 267-274, 1998
- 2) Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control-2009 New edition
- 3) Potts JA, Rothman AL, Trop Med Int Health 13: 1328-1340, 2008

国立国際医療研究センター病院

国際感染症センター

忽那賢志 篠原 浩 太田雅之 金久恵理子
小林鉄郎 山元 佳 藤谷好弘 馬渡桃子
竹下 望 早川佳代子 堀 成美 加藤康幸
金川修造 大曲貴夫

<速報>

無菌性髄膜炎患者からのエコーウイルス30型の検出 — 青森県

2014年5～7月までに青森県内の1カ所の病原体定点医療機関から採取された無菌性髄膜炎入院患者（疑

表1. 無菌性髄膜炎患者(疑い含む)の分離検出一覧

No.	検体採取 月日等	年齢 (歳)	性別	検査 材料	RT-PCR (検体)		分離細胞		RT-PCR (分離株)	塩基配列情報 (領域: アクセシ ョン番号)
					VP4/VP2	RD-A	HEp-2	VP1		
1	5/2	3	女	髄液	+	—	—	—	VP4:LC000639	
2	5/3	2	女	髄液	+	+	+	+	VP1:AB985759	
3	5/16	9	女	髄液	+	+	+	+	VP1:AB985761	
4	5/17	6	男	髄液	+	—	—	—	VP4:LC000640	
5	6/6	9	男	髄液	+	+	+	+	VP1:AB985764	
6	6/9	11	男	髄液	+	+	+	+		
7	6/8	11	男	髄液	+	+	+	+		
8	6/9	9	男	髄液	+	+	+	+		
9	5/30	7	女	髄液	+	+	+	+	VP1:AB985762	
10	6/10	5	男	髄液	+	—	+	+	VP4:LC000641 VP1:AB985760	
11	6/13	8	女	髄液	+	+	+	+		
12	6/14	10	女	髄液	+	+	+	+	VP1:AB985763	
13	6/18	6	男	髄液	+	+	+	+	VP4:LC000642	
14	6/21	4	男	髄液	+	+	+	+	VP1:AB985766	
15	6/27	6	男	髄液	+	+	+	+	VP4:LC000643	
16	6/27	6	男	髄液	+	—	—	—		
17	6/27	6	女	髄液	+	+	+	+	VP1:AB985767	
18	6/25	5	男	髄液	+	—	—	—		
19	7/1	10	女	髄液	+	+	+	+	VP1:AB985765	
20	6/30	4	男	髄液	+	+	+	+		
21	7/1	4	男	髄液	—	—	—	—		

+ : 分離または検出 — : 分離または検出されず

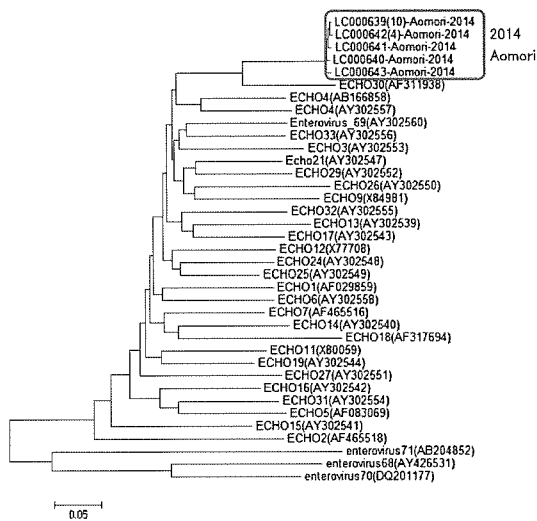


図1. E30分子系統樹(VP4/VP2領域: 329nt)

い含む) 21名の髄液21検体の検査を実施したところ、20名からエコーウイルス30型(以下E30)が検出された(前ページ表1)。E30が検出された患者の性別は男性12名、女性8名であった。年齢別では6歳が5名と最も多く、次いで9歳が3名、4歳、5歳、10歳、11歳が各2名、2歳、3歳、7歳、8歳が各1名であった。20名の主な症状は、発熱(20名)、頭痛(20名)、嘔気・嘔吐(2名)であった。発熱は37.8~39.7℃で、平均は38.6℃であった。なお、入院期間は3~6日間で、予後は良好であった。

エンテロウイルス(以下EV)検査は、RT-PCR法による遺伝子検出法および培養細胞法によるウイルス分離・同定を実施した。検査材料すべてについてVP4/VP2領域を標的としたRT-PCR法を行い、EVが検出された20検体についてダイレクトシーケンシングを行い、同一クラスターを形成することを確認した(図1)。ウイルス分離には、2細胞(RD-AおよびHEp-2)を使用し、1代を1週間として3代目まで継代および観察を行った。このうち16検体から分離された16株について単味抗血清による中和試験を行うとともに、VP1領域を標的としたone tube RT-PCR法¹⁾を用いて同定を行った。また、得られた塩基配列(423bp)を用いて近隣結合法による系統解析を行った(図2)。

青森県感染症発生動向調査における無菌性髄膜炎患者は、2014年第17週(4月21~27日)に1人(0.17人/定点)が報告されたのを最初に、第27週(6月30日~7月6日)の10人(1.67人/定点)をピークに減少し、第31週(7月21~27日)6人(1.0人/定点)の報告を最後に、第32週以降報告がない(第35週現在)。

管轄保健所でこれら無菌性髄膜炎患者(疑い含む)の調査を行ったところ、疫学的な関連性は認められなかった。

昨(2013)年、滋賀県²⁾や大分県³⁾など、近畿地方、九

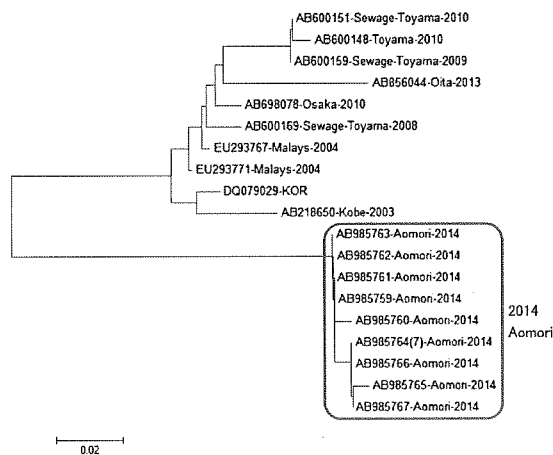


図2. E30分子系統樹(VP1領域: 423nt)

州地方など西日本を中心にE30が多く分離された。2014年5月の時点では、関東地方や東北地方ではE30の発生がみられない状況であったが、青森県内の一地域でE30による無菌性髄膜炎患者が多く発生し、その後増加していった。今後もE30の動向について注視したい。

参考文献

- 1) 病原体検出マニュアル 無菌性髄膜炎
- 2) 児玉弘美, 他, IASR 34: 309-310, 2013
- 3) 加藤聖紀, 他, IASR 34: 308-309, 2013

青森県環境保健センター

筒井理華 古川紗耶香 木村政明 工藤真哉

西北地域県民局地域健康福祉部保健総室

笹 けい子

国立感染症研究所ウイルス第二部 吉田 弘

<国内情報>

タイ・サムイ島から帰国後にジカ熱と診断された日本人旅行者の1例

タイ国のサムイ島に渡航した後、ジカ熱(Zika fever)と診断された輸入症例を報告する。なお、今回の症例は本邦3例目のジカ熱症例であり、東南アジアからの初輸入症例である。

副鼻腔炎に対して治療歴がある以外は特に既往のない41歳日本人男性、2014年7月25~31日までタイ・サムイ島に観光目的で滞在した。8月2日より頭痛を伴う発熱が出現した。カタル症状や下痢の合併は認めなかった。8月3日夜に前胸部から腹部にかけて皮疹が出現していることに気づき、38℃を超える発熱が続くため8月4日に当院外来を受診した。

来院時、体温は37.2℃で、前日までよりは改善傾向にあるものの、頭痛の訴えがあった。身体所見上、両側眼球結膜充血、両側後頸部リンパ節腫脹および顔面・手掌足底を含む四肢・体幹に掻痒感を伴わないび

まん性の融合傾向のある紅丘疹を認めた。その他には特記すべき所見を認めなかった。血液検査では白血球数4,940/ μ l、血小板数18.4万/ μ lと減少を認めず、CRP 1.12mg/dlと軽度高値を示す以外には異常所見を認めなかった。デングウイルスの迅速診断検査 (SD BIOLINE Dengue Duo NS1 Ag + Ab Combo) ではNS-1抗原、IgM抗体・IgG抗体いずれも陰性であった。

臨床症状や検査結果からジカ熱を疑い、国立感染症研究所に血清検査を依頼した。初診時の血清におけるZika virus (ZIKV) 遺伝子検査 (realtime RT-PCR) は弱陽性であり、判定保留という結果であった。初回受診から3日後の再診時の血清を提出したところ、ZIKV IgM抗体 (IgM捕捉ELISA法) が陽性 (P/N ratio=11.4, 2.0以上が陽性) と確認されたため、ジカ熱と診断した。なお、デングウイルス特異的IgM抗体 (IgM捕捉ELISA法) も再診時の血清で陽性となったが、Indexが低く、交差反応で上昇したものと考えられた。

再診時には発熱・頭痛を認めなかった一方で、眼球結膜充血はあまり改善なく残存しており、皮疹も消退傾向にあったが残存していた。初回受診から11日後の3度目の外来時には自覚症状もなく、皮疹・眼球結膜も消退していた。現在経過観察目的で外来通院中である。

ZIKVはウガンダ・エンテベ近郊のZika Forestのアカゲザルから1947年に分離されたウイルスであり、ヒトでは1968年にナイジェリアで行われた研究で分離された。ウエストナイルウイルス、デングウイルスや黄熱ウイルスと同じフラビウイルス科に属し、ウガンダ、タンザニア、中央アフリカ、シエラレオネ、エジプトなどのアフリカ諸国およびインド、マレーシア、フィリピン、ベトナム、インドネシアなどからの症例の報告がある¹⁻³⁾。近年ではミクロネシア連邦のヤップ島やフランス領ポリネシアで大流行が発生し¹⁾、日本においてもフランス領ポリネシアからの輸入症例2例が既に報告されている^{4,5)}。

ジカ熱はZIKVが蚊によって媒介され発症し、病態はデング熱に類似している。症状としては、発熱、関節痛、結膜充血、皮疹が高頻度で認められ^{1,3)}、通常は4~7日間症状が持続する。診断はPCRによるZIKV RNAの検出、IgM抗体検査やベア血清による中和抗体検査など、血清学的に診断を行う。デングウイルス、黄熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、マレーバレー脳炎ウイルスなどのその他のフラビウイルスとの交差反応の報告があり、抗体検査での診断には注意が必要である³⁾。本症例においても発症5日目の血清でデングウイルス特異的IgM抗体が上昇していた。

ジカ熱に対する特異的治療はなく、対症療法のみである。一般にデング熱と比較し軽症であり、ヤップ島でのジカ熱49例の検討では、死亡例・入院例・出血性合併症を呈した例はいずれも認められていないが¹⁾、

フランス領ポリネシアのアウトブレイクではジカ熱罹患後にギラン・バレー症候群を合併した症例が報告されている⁶⁾。発症を防ぐワクチンや治療薬はなく、蚊刺咬を防ぐことが唯一の感染対策である。

本症例から、今まで報告されているよりも広い範囲にジカ熱が分布している可能性が懸念され、また、日本からの渡航者が多いタイのリゾート地であるサムイ島での感染が確認されたことから、これからも輸入症例が発生する可能性が高いと考えられる。臨床医は熱帯地域、特に東南アジア・オセアニア・ミクロネシア渡航後に発熱・皮疹および結膜充血をきたす症例ではジカ熱を鑑別に挙げる必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Duffy MR, N Engl J Med 360: 2536-2543, 2009
- 2) Hayes EB, Emerg Infect Dis 15: 1347-1350, 2009
- 3) Heang V, et al., Emerg Infect Dis 18(2): 349-351, 2012
- 4) 上村 悠ら, IASR 35: 45-46, 2014
- 5) Kutsuna S, et al., Euro Surveill. 2014; 19 (4): pii=20683
- 6) Oehler E, et al., Euro Surveill. 2014; 19 (9): pii=20720

国立国際医療研究センター病院

国際感染症センター

篠原 浩 忽那賢志 太田雅之 小林鉄郎
山元 佳 藤谷好弘 馬渡桃子 竹下 望
早川佳代子 加藤康幸 金川修造
大曲貴夫

<国内情報>

海外帰国患者より多剤耐性アシネトバクターおよび多剤耐性緑膿菌が同時に検出された事例に関する報告

日本の医療機関において、多剤耐性アシネトバクター (Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: MDRA) を検出することは、2014 (平成26) 年9月の現時点において比較的稀であるが、海外では、アシネトバクター属菌 (アシネトバクター) の多剤耐性化は進んでおり、海外の医療機関において入院治療を受けていた患者を受け入れる際には、注意が必要である。

2014 (平成26) 年8月、ラオス滞在中に意識障害となり、ラオスおよびタイの病院で入院治療を受けた30代男性 (患者1) が、日本で治療を受けるため、三重県内の医療機関の総合集中治療センターに入院となった。感染症を発症した状態ではなかったものの、入院時に実施した喀痰の細菌検査にて、MDRA、多剤耐性緑膿菌 (Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP)、および、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) を検出した。

海外の医療機関から転院となった患者から MDRA・MDRP・MRSA を検出した情報は、細菌検査室から感染対策チーム (Infection Control Team: ICT) を通じ、センターへ伝えられ、検査結果判明時点 (入院3日目) から、個室に収容し、厳格な接触予防策と高頻度接触部位の清掃を開始した。

患者1の入院8日目に、センター内の別の患者 (患者2) から MDRA を検出したことが判明した。患者2に対しても同様に個室にて厳格な接触予防策を開始した。また、患者1に対する接触予防策開始までの3日間に水平伝播が生じた可能性を考え、センターに入院歴のある患者を対象にアクティブスクリーニング培養検査を施行した。結果、新たに5名の患者から MDRA の検出を認め、アウトブレイクと判断した。

アウトブレイクが疑われた2例目の検出時より、ICTを中心に病院全体で感染対策を強化した。MDRA 陽性者をセンター内の一区画内において個室管理とした上で、MDRA 患者担当のスタッフを専任化し、MDRA 陽性・陰性との交差を遮断。また、環境培養を頻回に行い清掃の精度を確認しつつ、定期的な環境清掃に加え、センター内全体の特別清掃を行うことで、アウトブレイク判明3週間後の現時点までの間に、新たに MDRA を検出する患者を認めず、耐性菌の感染拡大を防止できている状況である。

本例は、MDRA のほか、MDRP, MRSA も検出されていたが、周囲に伝播したのは MDRA のみであった。アシネトバクターと緑膿菌の感染/保菌者のケア後の个人防护具・手指への菌の付着状況を検討した報告によると、アシネトバクターの方が、より曝露しやすいとの結果¹⁾であり、多剤耐性菌の中でも MDRA への対応の際には、環境清掃を含め、より積極的な感染対策が必要である。

患者1から分離された菌については、名古屋大学にて詳しい解析を実施した。結果、MDRP については、IMP-1 型メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子保有株、MDRA については、メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子は認めず、OXA-23-like, OXA-51-like 型カルバペネマーゼ遺伝子陽性株と判定された。また、パスツール研究所の推奨する MLST 解析では、sequence type 215 と判定され、典型的な国際流行株である international clone 2 とは異なるものの、近縁株と考えられ、既に中国やベトナム等から登録されている ST 型であるが、国内では ST215 によるアウトブレイクとしては最初の事例である。

解説：耐性菌等を想定した感染症アウトブレイク発生時の対応については、2009～2010 (平成21～22) 年に報告された医療機関における MDRA の院内感染事例^{2,3)}を受け、2011 (平成23) 年6月に厚生労働省通知「医療機関等における院内感染対策について」⁴⁾が発出されており、ICTを中心とした院内での対応、地域ネットワークの専門家による支援、保健所への報告等、通

知に沿った対応が求められる。

また、MDRA は、感染症法上「薬剤耐性アシネトバクター感染症」の名称で、2011 (平成23) 年2月より5類感染症 (定点) に、2014 (平成26) 年9月より5類感染症 (全数) に指定⁵⁾されたところであり、すべての医療機関において、MDRA に対する対応が必要である。

日本におけるアシネトバクターのカルバペネム耐性率は、現時点では低いが、諸外国においてアシネトバクターのカルバペネム耐性は進んでいる⁶⁾。また、MDRA と同様に、腸内細菌科のカルバペネム耐性も海外で問題となっており、厚生労働省から注意喚起⁷⁾が出され、感染症法上「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」が2014 (平成26) 年9月より、5類感染症 (全数) に指定されたところである。

海外の医療機関で治療を受けていた患者を端緒とした耐性菌のアウトブレイクを防止するためには、耐性菌保菌の可能性も考え、入院時に監視培養検査を実施することや、検査結果判明までの間、個室管理とするなどの感染対策の実施も検討される。

参考文献

- 1) 日本環境感染学会, 多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第1版
http://www.kankyokansen.org/modules/publication/index.php?content_id=6
- 2) 「多剤耐性アシネトバクター・バウマニ等に関する院内感染対策の徹底について」(平成21年1月23日付け厚生労働省医政局指導課事務連絡)
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/i-anzen/hourei/dl/090123-1.pdf>
- 3) 「多剤耐性アシネトバクター・バウマニ等に関する院内感染対策の徹底について」(平成22年9月6日付け厚生労働省医政局指導課事務連絡)
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/i-anzen/hourei/dl/100907_1.pdf
- 4) 「医療機関等における院内感染対策について」(平成23年6月17日付け医政指発0617第1号厚生労働省医政局指導課長通知)
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/01/dl/tp0118-1-76.pdf>
- 5) 感染症発生動向調査事業実施要綱
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/dl/01_kansensho.pdf
- 6) *Acinetobacter baumannii* の耐性率 (第11回院内感染対策中央会議 参考資料4)
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000055746.pdf>
- 7) 「腸内細菌科のカルバペネム耐性菌について (情報提供及び依頼)」(平成25年3月22日付け厚生労働省医政局指導課・健康局結核感染症課事務連絡)

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/dl/130322.pdf>

三重大学医学部附属病院医療安全・感染管理部
田辺正樹 中村明子 新居晶恵
名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学／
耐性菌制御学分野 荒川宜親

<国内情報>

石垣島での鼠・症例について

ネズミに噛まれた後に、発熱、皮疹、多発関節痛を認め、鼠咬症と診断した1例を経験したため報告する。

症 例

石垣島在住の63歳女性。2014年7月、自宅でネズミに右手第3指を噛まれた。5日後(第1病日)より発熱、全身倦怠感、嘔気、下痢が出現した。第4病日、四肢の疼痛が出現し、体動困難となったことから、前医に入院した。第5病日、上下肢に皮疹が出現し、その後拡大傾向にあった。第7病日、当院へ転院した際の身体所見では、四肢の末梢優位に点状の紫斑と、両側の手掌・足底に有痛性の膿疱を認めた(図1, 2)。右手第3指に咬傷痕を認めたが、痂皮は認めなかった。全身の関節痛(両側の股関節・膝関節・足関節、左肘関節、左手関節)を認め、そのうち膝・足・手関節は熱感と腫脹を伴っていた。両側下腿に浮腫を認めた。眼球結膜の黄染や充血は認められなかった。

初診時の血液検査は、WBC 11,000/ μ l (Neu: 95%), Hb 13.7g/dl, Plt 14.6万/ μ l, T-bil 1.8mg/dl, AST 59 IU/l, ALT 60 IU/l, ALP 669 IU/l, γ GTP 217 IU/l, BUN 28mg/dl, Cre 2.49mg/dl, CRP 27.0mg/dlであった。電解質や凝固機能に異常は認められなかった。尿検査では、潜血1+, 蛋白尿2+, 白血球-, 亜硝酸-であった。胸部単純X線検査、心電図検査で特記すべき異常所見は認めなかった。

臨床経過より鼠咬症を疑い、皮膚生検を3カ所(下肢の膿疱と健常皮膚、咬傷痕)で実施した。検体より

DNAを抽出し、*Streptobacillus moniliformis*の16S rRNA遺伝子特異的PCRを行ったところ、膿疱部位から*S. moniliformis*遺伝子が検出された。また、抗菌薬投与前の血液培養で菌の発育を認め、特異的PCRにより*S. moniliformis*と特定されたため、鼠咬症と確定診断した。アンピシリンに対する薬剤感受性は良好であった。

治療薬として、入院当日よりアンピシリンの点滴静注を開始し、計16日間投与した。股関節や膝関節痛のため、寝返りも困難な状態であったが、抗菌薬開始後は徐々に改善傾向を示した。抗菌薬開始4日目に採取した血液検体では、*S. moniliformis*遺伝子は検出されなかった。抗菌薬終了時には、紫斑は四肢末端に局限しており、関節炎の所見も改善傾向にあった。退院後の第36病日には、炎症反応、腎機能、肝胆道系酵素はいずれも基準値内となり、皮疹や関節炎の所見は消失した。

考 察

鼠咬症の原因菌として、*S. moniliformis*または*Spirillum minus*が知られているが、病原体の特徴と感染に伴う臨床所見が異なることから、別個の疾患として扱う必要がある¹⁾。

*S. moniliformis*は通性嫌気性のグラム陰性多形性桿菌で、保菌しているネズミによる咬傷、または、ネズミの排泄物や汚染された飲食物を介した経口感染により感染する²⁾。1915年にネズミ咬傷後の患者血液中に*S. moniliformis*が初めて証明され、それ以来各国で症例が報告されている²⁾。近年本邦でも、2007年に2例、2010年に1例など、ときおり患者が報告されている³⁾。

鼠咬症の臨床所見としては、ネズミに咬まれた後、多くは7日以内に、悪寒を伴う発熱、多発関節痛(好発部位は膝・足関節)を呈する。初期症状として、これら以外に頭痛、嘔気、咽頭痛、倦怠感などの症状を伴うこともある。発熱が出現した2~4日後、四肢に多彩な皮疹が出現し(斑状丘疹状発疹、点状出血、紫斑)、手掌や足底には、有痛性膿疱を認める場合もある。関



図1

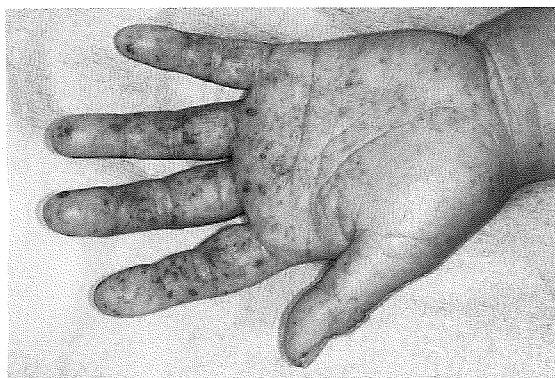


図2

節痛は、長期間遷延する例や、発赤・腫脹などの関節炎の所見を伴う例もあり、これまで化膿性関節炎を合併した症例も報告されている⁴⁾。

診断方法としては、血液培養からの *S. moniliformis* の分離・同定や、血清、咬傷部痂皮や皮疹から採取した皮膚検体から *S. moniliformis* 遺伝子を検出することも有用である^{1,2)}。本症例では、*S. moniliformis* の 16S rRNA 遺伝子配列を解析した結果、ドブネズミではなくクマネズミが保菌する株のシークエンスタイプを示し、これは2007年に発症した1例と一致していた。

治療としては、ペニシリン系薬剤が最も有効とされている。ペニシリンアレルギーがある場合は、セフェム系薬剤やテトラサイクリン系薬剤が用いられる¹⁾。

結 語

S. moniliformis による鼠咬症の1例を経験した。ネズミの曝露歴に加え、四肢に膿疱を含む多彩な皮疹を認めた場合は、鼠咬症を疑うことが重要である。また、鼠咬症の診断には、抗菌薬投与の有無にかかわらず、皮膚検体の遺伝子検査を行うことが有用である。

参考文献

- 1) Sean PE, Clin Microbiol Rev 20: 13-22, 2007
- 2) 今岡浩一, 木村昌伸, 別冊 日本臨床新領域症候群シリーズ 24: 181-185, 2013
- 3) Nakagomi D, et al., Journal of Dermatology 35: 667-670, 2008
- 4) Wang TKF, Wong SSY, BMC Infectious Diseases 7: 56, 2007

がん・感染症センター都立駒込病院
感染症科

福島一彰 柳澤如樹 古畑匡規
佐々木秀悟 菅沼明彦 今村顕史
同臨床検査科 関谷紀貴
石垣島徳洲会病院 岡本幸太
国立感染症研究所獣医科学部
木村昌伸 今岡浩一

<国内情報>

再感染を疑わせる *Corynebacterium ulcerans* 感染症の1例

Corynebacterium ulcerans (コリネバクテリウム・ウルセランス *C. ulcerans*) はジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) の近縁菌であり、ジフテリア類似の症状をきたす人獣共通感染症の起因菌である。英国など欧米諸国でヒト感染症例の報告があり、わが国でもヒトの感染症例の報告が2001年の発生以来続き、10症例を超えるまでに報告が集まっている。本症例は、1年前にジフテリア類似の症状を呈した *C. ulcerans* によると思われる既往歴があり、ジフテリア毒素産生性 *C. ulcerans* を分離することができた本邦

13例目の *C. ulcerans* ヒト感染症例である。

症例：20代、女性

予防接種歴：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DPT) を含めてすべて未接種

家族歴：特記すべきことはない

ペット飼育状況：16～18匹の猫を飼育し、2012年には風邪様症状の猫がいた。

既往歴：先天性風疹症候群による軽度片側聴力低下。

2012年7月に、咽頭白色偽膜形成を伴う咽頭喉頭炎を発症し、エリスロマイシン (EM) による治療を行った。*C. ulcerans* によるジフテリア様症状が疑われたが、咽頭培養検査ではジフテリア菌および *C. ulcerans* を含めてコリネバクテリウム属菌分離培養陰性であった。

現病歴：2013年4月に、咽頭痛、37.4℃の発熱および嚥下痛が主訴で外来受診した。中咽頭に白色の偽膜 (綿棒擦過にて除去されず) が左右に、後鼻漏に類似した形状で観察された。鼻閉、鼻汁、咳、発声困難はいずれも無かった。18匹の猫を飼育していたが、症状のある猫はいないとのことであった。初診時の血液生化学検査は白血球数9,500/ μ l (好中球76.7%), CRP 0.85mg/dl, ALT 7 U/lであり、特に異常はなかった。

C. ulcerans による咽頭炎を強く疑い、咽頭培養検査の後、EM使用を開始した。抗菌薬開始翌日には解熱し、3日後には咽頭痛は2割程度に軽快した。4日間の抗菌薬使用により症状は完治した。完治後もEMの処方継続し、都合14日間処方した。発症第18病日の安静時心電図に異常はなかった。患者は怠薬なく内服治療を終えた。

細菌学的検査：初診時に採取した咽頭ぬぐい液検体において、外部委託検査会社で行われた検査では *C. ulcerans* が分離培養された。多くの抗菌薬が感性であり、EMのMIC値は0.5 μ g/ml以下であった。外部委託検査会社から菌株が埼玉県衛生研究所に送付され、PCRによる検査を行ったところ、本例の *C. ulcerans* はジフテリア毒素遺伝子陽性であった。多飼育の猫の咽頭ぬぐい液等における細菌学的培養検査を行ったが、*C. ulcerans* は認められなかった。猫飼育の世話をともにする母の咽頭における細菌学的検査も *C. ulcerans* 陰性であった。

初診時の血中ジフテリア抗毒素価は検出レベル以下であった。発症1カ月後に、患者本人と母親において、血中ジフテリア抗毒素価を測定したところ、患者では検出レベル以下であり、母親では0.0025 IU/mlであった。

ワクチン接種：患者も母親もともに血中ジフテリア抗毒素価が低かったため、DPTワクチンの接種を行った。

考 察：上気道感染症症例で、咽頭に白色偽膜の付

着を認め、さらに動物との濃厚な接触歴のある場合は *C. ulcerans* 感染症を鑑別に加えて診療に当たるべきであると思われた。さらに、ジフテリアワクチン接種歴の問診が重要であると考えられた。

さくらこどもとおとな診療所 石井照之
埼玉県衛生研究所 嶋田直美 青木敦子
国立感染症研究所 小宮貴子 山本明彦

<国内情報>

イノシシ肉の生食を原因に発生が続く肺吸虫症：鹿児島県産イノシシの筋肉における寄生状況の調査

野生哺乳動物（イノシシ、シカ）の肉から、カンピロバクター等の細菌やE型肝炎ウイルスが検出されている^{1,2)}が、これらの動物における病原微生物汚染の全容は明らかではない。これは野生動物が「と畜場法」の対象動物でないことにも起因すると考えられる。寄生虫も例外ではなく、たとえば九州南部で発生する肺吸虫症例の約7割がイノシシ肉の喫食に起因すると言われているが、イノシシにおける肺吸虫汚染の実態はよく知られていない³⁾。そこで、鹿児島県で捕獲された野生イノシシの肉から肺吸虫の検出を試み、汚染の状況を調べた。

狩猟により捕獲された野生イノシシを食用に処理・販売する鹿児島県の施設から、肉を冷蔵で入手し、これを既報に従い精査して、肺吸虫の幼若虫の検出を試みた⁴⁾。虫体が検出された場合は、すべて遺伝子解析を実施して虫種を同定した⁴⁾。

検査材料は7検体で、各検体の重量（体幹部筋肉）は平均256g（140～340g）であった（表1）。検査の結果は3検体が陽性で、陽性イノシシ1頭当たり平均4.3隻（1～8隻）の肺吸虫の幼若虫が検出された。虫体はいずれも体長が1～2mmで、検出時には生理食塩液中で伸縮しながら活発に運動した。また虫体はすべてウェステルマン肺吸虫（人体寄生種）の3倍体型と同定された。

従来、ウェステルマン肺吸虫の幼若虫は宮崎県産イノシシの筋肉から検出されていたが³⁾、本研究の結果、鹿児島県のイノシシにも寄生していることが分かった。しかも寄生数が多かった1検体では、215gの肉に8隻の寄生を認め（計算上では約27gに1隻が寄生）、極めて濃厚な汚染と考えられた。このようなイノシシは待機宿主として、第2中間宿主の淡水産カニ（サワガニおよびモクズガニ）と同様に、ウェステルマン肺吸虫の人への感染源の役割を果たし、発咳や喀痰などの呼吸器症状を特徴とするウェステルマン肺吸虫症を引き起こす。

本研究でイノシシ肉を検査用に提供された施設では、通常は出荷前に肉を冷凍している（-27℃、24時間以上）。我々の従前の研究により、中間宿主のサワガ

表1. 鹿児島県産イノシシからの肺吸虫幼若虫の検出結果

番号	イノシシ		検査肉重量(g)	検出虫体数	同定結果
	性別	体重(kg)			
1	NR	NR	285	0	—
2	NR	NR	222	0	—
3	雌	65	140	0	—
4	雄	39	340	0	—
5	雄	44	270	1	<i>Pw</i> (3n)
6	雄	35	215	8	<i>Pw</i> (3n)
7	雄	59	320	4	<i>Pw</i> (3n)

NR: 記録なし; *Pw* (3n): ウェステルマン肺吸虫 (3倍体型)

ニに寄生するウェステルマン肺吸虫の幼虫（メタセルカリア）は、カニの冷凍処理（-18℃、2時間）で哺乳動物への感染性を消失することが証明されている⁵⁾。イノシシの筋肉に寄生するウェステルマン肺吸虫の幼若虫も、冷凍により感染性を消失すると考えられることから、ウェステルマン肺吸虫という病原体が人への感染性を保持したまま、イノシシ肉を介し全国に拡散するおそれはないと考えられた。これをさらに確実とするには、イノシシ肉の肺吸虫汚染という危険性と感染予防に果たす冷凍処理の有効性について、行政がイノシシ肉の取り扱い施設に対し啓発を行う必要がある。また、野生イノシシの捕獲を担う猟友会に対しては、イノシシ肉の生食は厳禁と周知徹底することが重要となる。

参考文献

- 1) Hara Y, *et al.*, J Wildl Dis 50: 378-383, 2014
- 2) Sasaki Y, *et al.*, Foodborne Pathog Dis 10: 985-991, 2013
- 3) Kawanaka M, *et al.*, JJID 52: 49, 1999
- 4) Sugiyama H, *et al.*, *Paragonimus*, Molecular Detection of Human Parasitic Pathogens: 421-433, CRC Press, 2012
- 5) 杉山 広, 他, Clin Parasitol 23: 57-59, 2012
国立感染症研究所寄生動物部
杉山 広 柴田勝優 荒川京子 森嶋康之
山崎 浩
鹿児島県環境保健センター
御供田睦代 岩切忠文 福盛順子

<国内情報>

角結膜炎患者からのヒトアデノウイルス48型関連・新型リコンビナント株の分離——静岡県

2014年1月、軽度の結膜炎を発症した43歳男性より48型関連・新型リコンビナント株が検出された。本型のウイルスの検出は千葉県¹⁾に次いで2例目であり、ウイルスの侵淫を示すものとして概要を報告する。

患者は前日より両眼のかゆみと充血を訴え、藤枝市内の眼科医院を受診した。結膜所見はアレルギー性結

膜炎にみられる結膜乳頭よりはむしろ濾胞であり、眼分泌物のアデノウイルス抗原迅速検出検査は陽性を示した。

結膜炎は左右差があり、左側がより重症であったが、角膜所見は軽度で、角膜状態は比較的良好であった。2週間後の再診では改善を認めたものの、まだ結膜炎の所見が残存していた。

結膜ぬぐい液からA549細胞によりウイルス分離を実施したところ、初代6日目に細胞変性が観察され、10日目には100%の細胞で細胞変性がみられた。分離株から完全長のウイルスゲノムを抽出して制限酵素10種類による制限酵素切断パターン解析を実施したところ、2012年4月に千葉県より検出された新型リコンビナント株 (HAdV_Chiba_E086/2012) とすべて一致した。また、アデノウイルスの構造タンパクとして重要なペントン、ヘキソンおよびファイバーをコードする領域の遺伝子はHAdV_Chiba_E086/2012と完全に一致していた。ペントンは65型と98%、ヘキソンは48型と99%、ファイバーは60型と95%の相同性を持つ組換え株であり、検査マニュアル²⁾によるPHF表記法ではP65H48F60となる。

現在、日本では53型などの組換え型のアデノウイルスの流行がみられている。千葉県の結膜炎患者から初めて発見された株と同じ型が、静岡県の結膜炎患者からも検出された。その他の地域からも同じリコンビナント株が分離されはじめており、今後の検出が注目される。

参考文献

- 1) Fujimoto T, *et al.*, Jpn J Infect Dis 67(4): 282-287, 2014
- 2) 咽頭結膜熱・流行性角結膜炎 検査、診断マニュアル (第2版), 国立感染症研究所・地方衛生研究所 全国協議会編

国立感染症研究所感染症疫学センター
藤本嗣人 花岡 希 小長谷昌未
藤巻明日香 大石和徳
藤枝眼科 辻 美和
小林小児科 小林正明

<国内情報>

無菌性髄膜炎患者から検出されたエコーウイルス9型, 2002~2013年 — 福島県

2011年7~11月にかけて福島県内で無菌性髄膜炎患者が38症例報告された。感染症発生動向調査事業により病原体検索が行われ、搬入されたほぼすべての症例(検体は髄液および咽頭ぬぐい液、糞便)からエコーウイルス9型(以下E9とする)が検出され、患者の居住地が隣り合う2市町に局限していたことから、E9による無菌性髄膜炎の地域流行であったことが示唆され

表. E9検出症例数および検体数(年別)

	2002年	2004年	2009年	2011年	2012年	2013年	総計
症例数	16	5	1	47	9	3	81
検体数	18	5	1	53	9	4	90

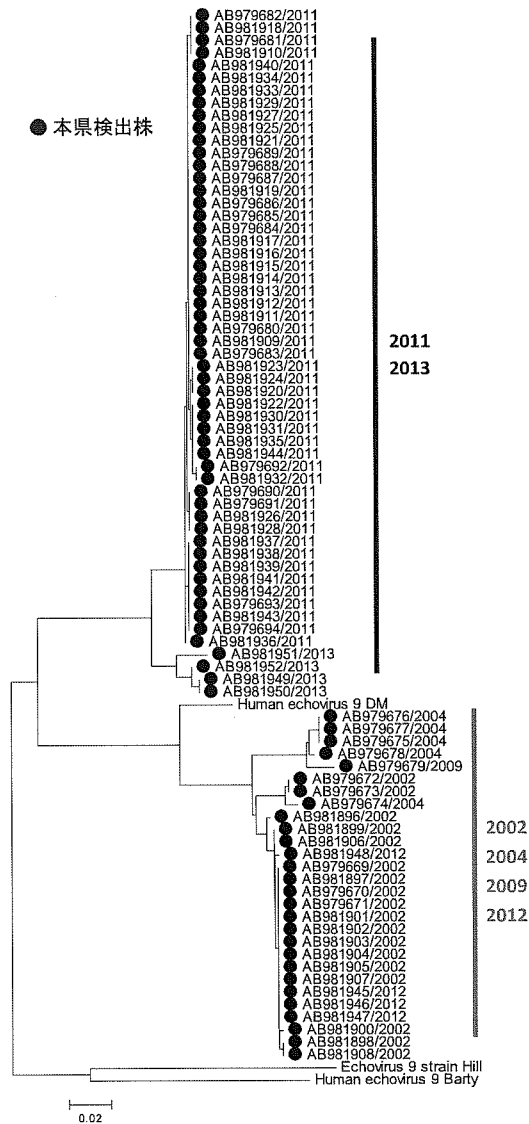


図. VP4/VP2領域における系統樹(564bp)

た。2012年にも散発事例でE9の検出はあったが、2013年9月に教育施設を中心とした無菌性髄膜炎の地域流行がみられ、患者検体から同様にE9が検出された。これら2つの無菌性髄膜炎地域流行を引き起こしたE9について関連性やウイルス性状等を解明するため、これまで本県で検出されたE9との比較や分子疫学的な解析を行ったので報告する。

感染症発生動向調査により2002~2013年に搬入された検体(髄液、咽頭ぬぐい液、糞便等)について培養細胞(RD-18S, HEp-2, Vero, LLC-MK2)を用いたウイルス分離を試み、国立感染症研究所から分与され

た抗血清 (EP95) を用いた中和試験により同定し、81 検体の E9 陽性検体を得た。その後、構造蛋白質 VP4-VP2 領域および VP1 領域に対する RT-PCR¹⁻³⁾ を行い、陽性となった検体についてはダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定し、NJ 法による系統樹解析を行った。なお、2012 年については臨床検体 9 検体より VP4-VP2 領域に対する nested RT-PCR を行い、塩基配列解析を行った (前ページ表)。

臨床症状と患者年齢層：2002～2013 年に当所で E9 が検出された症例について症状を解析した結果、地域流行が観察された 2011 年、2013 年は 50 症例中 45 症例 (90%) が髄膜炎症状を伴っていたが、それ以外の年で髄膜炎を併発した症例は 31 症例中 3 症例 (9.7%) であった。また、髄膜炎症状を呈した症例の年齢を比較すると、2011 年、2013 年は 2～5 歳までの幼児が 12 症例、6 歳以上の小児が 32 症例、成人が 1 症例と幅広い年齢層で発症がみられた。

分子疫学的解析：当所がこれまでに検出した 83 株の E9 について構造遺伝子 (VP4-VP2, VP1) の塩基配列を解析した結果、2011、2013 年に検出された 55 株はほぼ同じ塩基配列を示し、それ以外の年の 28 株とは明らかに異なるクラスターを形成した (前ページ図)。このことから、2011 年および 2013 年に発生した地域流行は他の年に福島県内で検出された E9 とは異なるタイプによるものであり、幅広い年齢層の髄膜炎患者より検出されている。エンテロウイルスは比較的頻繁に遺伝子組換えが発生することが知られており⁴⁾、病原性や感染力について常に監視する必要がある。そのため、無菌性髄膜炎等の集団感染や地域流行が疑われる事例においては、より詳細な性状解析を実施していきたい。

引用文献

- 1) 石古博昭, 他, ウイルス 27: 283-293, 1999
- 2) Oberste MS, *et al.*, JCM 38: 1170-1174, 2000
- 3) Nix WA, *et al.*, JCM 44: 2698-2704, 2006
- 4) Huang YP, *et al.*, Virol J 7: 277, 2010

福島県衛生研究所

北川和寛 千葉一樹 鈴木理恵 五十嵐郁美
柏木佳子 金成篤子 吉田 学 笹原賢司

福島県県北保健福祉事務所 門馬直太

国立感染症研究所ウイルス第二部 吉田 弘

<外国情報>

エンテロウイルス D68 に関連した重症呼吸器疾患, 2014 年 — 米国ミズーリ州とイリノイ州

2014 年 8 月 19 日、ミズーリ州カンザスシティの Children's Mercy Hospital から疾病管理予防センター (CDC) へ、小児集中治療室への入院症例を含む重症呼吸器疾患の入院症例の増加が報告された。さらに、同施設から 8 月 5～19 日の間に採取された鼻咽頭検体

の PCR 検査でライノウイルス/エンテロウイルス検出数の増加が報告された。また、8 月 23 日、イリノイ州シカゴにある University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital から CDC へ、カンザスシティと同様の症例増加が報告された。CDC でこの 2 施設から送られた鼻咽頭検体の遺伝子配列解析を行った結果、カンザスシティの 22 検体のうち 19 検体、シカゴの 14 検体のうち 11 検体からエンテロウイルス D68 (EV-D68)* が同定された。これらの報告後も、同施設での重症呼吸器疾患症例入院数は、例年と比べ多い状態が続いている。

カンザスシティの 19 症例のうち 10 症例 (53%) は男性で、年齢は 6 週齢～16 歳 (中央値 4 歳) であった。13 症例 (68%) は喘息などの病歴があったが、6 症例 (32%) は基礎疾患がなかった。すべての症例で呼吸困難、低酸素血症を認め、4 症例は呼吸器管理を要した。胸部 X 線写真では肺門浸潤を認め、多くは無気肺を伴ったが、重複する細菌感染を示す検査結果は得られなかった。注目すべきは 5 症例 (26%) のみが発熱を呈した点である。シカゴの 11 症例のうち 9 症例 (82%) は女性で、年齢は 20 か月～15 歳 (中央値 5 歳)、8 症例 (73%) は喘息などの病歴があり、2 症例 (18%) のみ発熱を認めるなど、カンザスシティの症例と同様の傾向であった。

エンテロウイルス感染症は、軽い呼吸器症状から、発熱・発疹、あるいは無菌性髄膜炎や脳炎のような神経症状まで、多彩な臨床像を示すことが知られている。EV-D68 感染症も主に呼吸器症状を呈するが、臨床像全般についてはまだ不明な点が多い。

米国では、限られた検査室でのみ EV-D68 の同定が可能である。EV-D68 を含めエンテロウイルス感染症は報告対象疾患外であるが、CDC のエンテロウイルス報告システム (National Enterovirus Surveillance System) には、自主報告によりウイルス型、検体の種類と採取日の情報が報告されている。1962 年にカリフォルニア州で初めて EV-D68 が分離された後、米国における報告例は稀である。2009～2013 年に同システムには 79 症例が報告されており、2009～2010 年には小さなクラスターが報告されている。

EV-D68 に対する有効なワクチンはなく、治療は対症療法である。医療関係者は、急性で原因不明の重症呼吸器疾患に対しては EV-D68 を原因として考慮すべきである。

*MMWR 編集部註：エンテロウイルス属名は最近改正された。Human enterovirus 68 は今後 EV-D68 と表記する。

(CDC, MMWR 63 (36): 798-799, 2014)

(抄訳担当：感染研・金山敦宏, 神谷 元)

Trends in capsular antigen serotypes of <i>H. influenzae</i> isolated from pediatric patients with invasive diseases in Japan and abroad.....	231
Clinical features of adult cases of invasive <i>H. influenzae</i> infection and characteristics of <i>H. influenzae</i> isolated from these patients...	232
Invasive infections of <i>H. influenzae</i> and <i>S. pneumoniae</i> among children, 2013.....	233
Bacteriological analysis of <i>S. pneumoniae</i> isolated from pediatric patients with invasive pneumococcal disease.....	234
Clinical features of invasive pneumococcal disease and serotype distribution of causative isolates in adults, 2013.....	236
Epidemiology of pneumococcal pneumonia in adults.....	238
Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease.....	239
Routine immunization of pneumococcal vaccine for the elderly.....	240
Clinical characteristics of seventeen autochthonous dengue fever cases in Japan, 2014.....	241
Detection of echovirus 30 from aseptic meningitis patients, May-July, 2014–Aomori Prefecture.....	242
A Japanese traveler diagnosed as Zika fever after returning from Samui Island, Thailand, August 2014.....	243
Multidrug resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> (MDRA) and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDRP) detected from a patient who returned after hospitalization abroad, August 2014.....	244
A case of rat bite fever in Ishigaki Island, Okinawa Prefecture, July 2014.....	246
A case suspected of reinfection with <i>Corynebacterium ulcerans</i> , April 2013.....	247
Ongoing occurrence of paragonimiasis attributed to consumption of raw wild boar meat: survey of the parasite in muscle tissues of wild boar in Kagoshima Prefecture.....	248
Isolation of a new recombinant form of type 48-related human adenovirus from a keratoconjunctivitis patient, January 2014–Shizuoka Prefecture.....	248
Echovirus 9 detected from aseptic meningitis patients, 2002-2013–Fukushima Prefecture.....	249

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

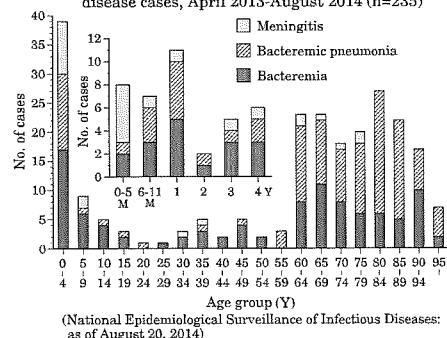
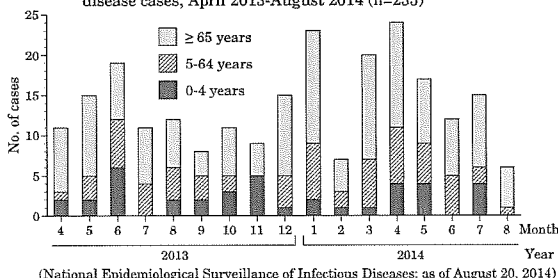
Invasive *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* infections,
as of August 2014

The amendment of the Infectious Diseases Control Law on 1 April 2013 brought invasive *Haemophilus influenzae* disease/infection and invasive pneumococcal disease/infection into the category V infectious diseases. Physicians who have made the diagnosis of these infections must notify within 7 days of diagnosis (see <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/401/de4011.pdf> and <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/35/416/de4161.pdf> for notification criteria). Invasive infection is defined as infection of sterile sites.

Invasive *Haemophilus influenzae* disease (IHD)

H. influenzae is a gram-negative bacillus belonging to the genus *Haemophilus* in the *Pasteurellaceae* family. It causes invasive infections (e.g. meningitis and bacteremic pneumonia) and non-invasive infections (e.g. otitis media). Strains having capsular polysaccharide are resistance to phagocytosis by neutrophils in antibody-free conditions, and frequently cause invasive infections. *H. influenzae* having capsules are grouped into six serotypes, from a to f, determined by bacterial agglutination tests using polysaccharide antisera. Infection caused by the Hib strain with b type capsule is vaccine-preventable. Strains devoid of capsule are classified as “non-typable *H. influenzae* (NTHi)”.

National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID): From April 2013 to 20 August 2014, 235 IHD cases were reported (male to female ratio of 1.6:1). Children less than 5 years of age occupied 17% and those aged 65 years or older 57% of the reported IHD cases (Fig. 1). Among patients younger than 5 years, bacteremic pneumonia occupied 33% (13/39), meningitis 23% (9/39) and bacteremia 44% (17/39) of the cases. Relative to adults, meningitis was more frequent among children, particularly among infants less than 6 months of age (63%; 5/8). Bacteremic pneumonia occupied more than half of those older than 65 years (61%; 82/134). No clear seasonality was observed; there was a peak in June in 2013 and two peaks in January and in April in 2014 (Fig 2). Among 235 IHD cases, 16 died–13 cases were 65 years of age or older and 2 cases were less than 1 year of age. The incidence per 100,000 population was 0.13 for the total population, 0.52 for the population under 5 years of age and 0.29 for the population 65 years of age or older (Table).

Figure 1. Age distribution of invasive *Haemophilus influenzae* disease cases, April 2013–August 2014 (n=235)Figure 2. Monthly number of reported invasive *Haemophilus influenzae* disease cases, April 2013–August 2014 (n=235)Table. Incidence of invasive *Haemophilus influenzae* disease & invasive pneumococcal disease, by age group, April 2013–March 2014, Japan

Age group (year)	Invasive <i>Haemophilus influenzae</i> disease		Invasive pneumococcal disease	
	Cases	per 100,000*	Cases	per 100,000*
0-4	27	0.52	331	6.32
5-14	9	0.08	40	0.36
15-64	33	0.04	366	0.46
≥65	92	0.29	768	2.41
Total	161	0.13	1,505	1.18

*Number of cases per 100,000 population of the age group indicated.
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases)

(Continued on page 230')

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Age distribution of invasive pneumococcal disease cases, April 2013-August 2014 (n=2,210)

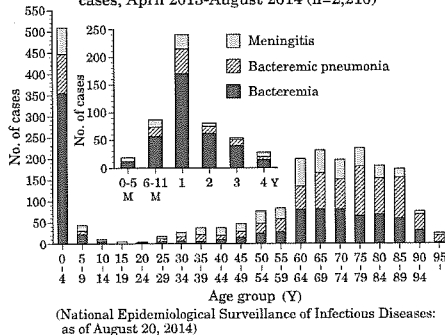
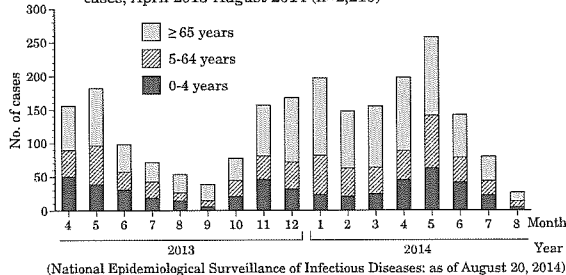


Figure 4. Monthly number of reported invasive pneumococcal disease cases, April 2013-August 2014 (n=2,210)



Vaccine: Vaccination for Hib vaccine for serotype b *H. influenzae* began in December 2008 on a voluntary basis for children less than 5 years of age; it was incorporated in the government supported "Program of accelerated vaccination with cervical cancer and other vaccines" in November 2010, and included in the routine immunization program in April 2013. According to "Research on evidence and recommended policies on better use of vaccinations" (Ihara-Kamiya Research Project that started in 2007), while the incidence per 100,000 population under 5 years of age of Hib-related meningitis was 7.71 and that of Hib-related non-meningitis was 5.15 before introduction of Hib vaccine (2008-2010), the respective figures fell to 0.17 and 0.10 after Hib vaccine introduction (2013) (see pp. 231 & 233 of this issue). Notably, with inclusion of IHD in the category V infectious diseases, reported data through NESID revealed that NTHi caused bacteremic pneumonia among adults (see p. 232 of this issue).

Invasive pneumococcal disease (IPD)

Streptococcus pneumoniae is a gram-positive diplococcus. It causes non-invasive infections among infants and the elderly (e.g. otitis media and non-bacteremic pneumonia). Once it enters the blood stream, it causes meningitis, bacteremic pneumonia, bacteremia/septicemia and other IPDs. The capsular polysaccharide is an important pathogenic factor, and *S. pneumoniae* is classified into more than 90 serotypes according to its antigenicity type.

NESID: From April 2013 to 20 August 2014, 2,210 IPD cases were reported (male to female ratio of 1.4:1). Children younger than 5 years of age occupied 23% (510/2,210), and adults aged 65 years or older occupied 50% (1,106/2,210) of the reported IPD cases (Fig. 3). Among patients younger than 5 years of age, bacteremia associated with pneumonia occupied 18% (92/510) and bacteremia unassociated with meningitis or pneumonia occupied 70% (355/510) of the cases. Among patients older than 65 years, bacteremic pneumonia occupied 46% (506/1,106) and meningitis 19% (206/1,106) of the cases. Among IPD patients 20-64 years of age, meningitis was most frequent (36%; 190/534). The number of IPD cases tended to slightly increase from winter to early summer (Fig. 4). There were 154 fatal cases reported, among which 112 cases were older than 65 years of age and 3 cases younger than 5 years of age. The incidence of IPD was 1.18 per 100,000 total population, 6.32 for the population under 5 years of age and 2.41 for the population 65 years of age or older (Table).

Vaccine: Japan approved the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) for children in February 2010 on a voluntary basis; it was incorporated in the government supported "Program of accelerated vaccination with cervical cancer and other vaccines" in November 2010 for children less than 5 years of age, and included into routine immunization program in April 2013. In November 2013, PCV7 was replaced with PCV13, which incorporated additional 6 serotype polysaccharide antigens.

For adults, a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) was approved in 1988. PCV13 was approved for immunization of adults aged 65 years or older in June 2014. Routine immunization of PPSV23 for adults 65 years or older is planned from October 2014 (see p. 240 of this issue).

According to the Ihara-Kamiya Research Project, while the incidence per 100,000 population under 5 years of age was 2.81 for meningitis IPD and 22.18 for non-meningitis IPD before the government supported implementation of PCV7 vaccination, after its incorporation into the routine vaccination program, respective incidences decreased to 1.10 and 9.71 (see p. 233 of this issue). With introduction of pneumococcal vaccines, the frequency of IPDs caused by the PCV7-covered serotypes was reduced from 77% (201/261) to 4% (4/94) in 2013. However, IPD due to serotypes that are not covered by the vaccines increased (serotype replacement) (see p. 234 of this issue).

According to a research project conducted in 10 prefectures, among the *S. pneumoniae* isolates detected since April 2013 during the past one year, serotypes covered by PCV13 occupied 46% (38/83) and those covered by PPSV23 60% (50/83) of the isolates (see p. 236 of this issue); prior to the introduction of PCV7 in 2006-2007, serotypes covered by PCV13 occupied 61% (185/301) and those covered by PPSV23 85% (257/301) of the isolates (Chiba N, *et al.*, Epidemiol Infect 138: 61-68, 2010). The proportion of serotypes included in PCV13 and PPSV23 are expected to further decline in 2014 and over the coming years. Serotype replacement, observed overseas among adult IPD cases following PCV introduction in children, is also becoming apparent in Japan (IASR 35: 179-181, 2014). Serotype replacement is similarly being observed among non-bacteremic pneumococcal pneumonia in adults (see p. 238 of this issue).

Conclusion: Since November 2010, the government has been supporting immunization of children with Hib vaccine and PCV. Starting in October 2014, vaccination of PPSV23 for adults 65 years or older will begin as a routine immunization. In addition to collection of epidemiological data of IHD and IPD, enhanced pathogen surveillance and analysis of serotypes will be important for assessing the vaccination program.

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 Tel (+81-3)5285-1111