



福島医発第2973号(地)

平成28年 2月13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(2016年1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

U R L : <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Ⅲ223)

平成28年2月1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2016年1月号＜特集：伝染性紅斑（ヒトパルボウイルス B19 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

月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

Vol.37 No. 1 (No.431)

2016年 1 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

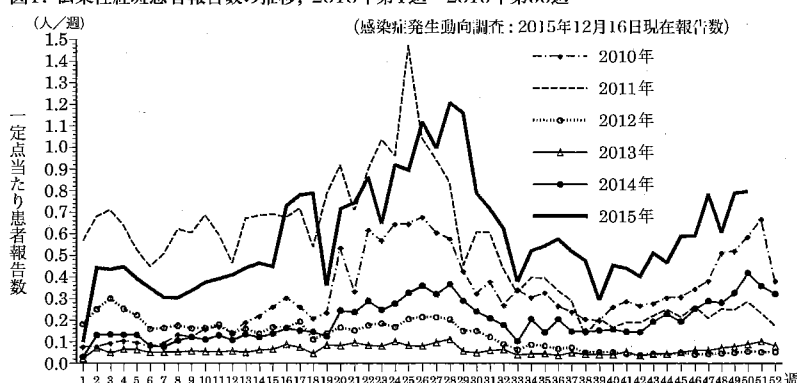
(禁) 無断転載

小児における伝染性紅斑の概要と地域における状況：静岡市3, ヒトパルボウイルスB19 (PVB19) の検査と疫学状況：東京都4, 伝染性紅斑の臨床像と地域における成人の地域流行：京都府福知山地域5, PVB19母子感染の実態7, 献血血液PVB19スクリーニング8, PVB19の検査法9, 海外のPVB19の疫学的状況11, エンテロウイルスD68型 (EV-D68) が検出された麻痺症状を呈する小児を含む2症例：青森県12, 喘息様症状での入院患者数とEV-D68流行との関連：さいたま市13, 短期間の地域流行が示唆されたEV-D68検出の小児4症例：仙台市14, 感染症法に基づくCRE感染症の届出状況 (2014年9月～2015年8月) 15

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＞ 伝染性紅斑(ヒトパルボウイルスB19感染症)

図1. 伝染性紅斑患者報告数の推移, 2010年第1週～2015年第50週



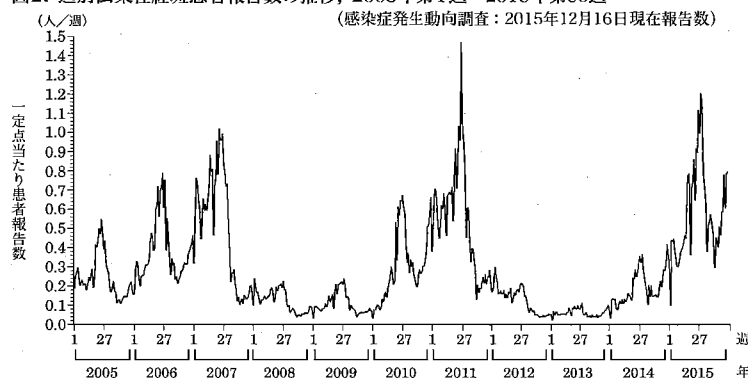
伝染性紅斑 (erythema infectiosum) は、主に幼児学童期の小児にみられる流行性の発疹性疾患で、原因病原体は、ヒトパルボウイルスB19 (human parvovirus B19, 以下PVB19と略す) である。PVB19は、パルボウイルス科パルボウイルス亜科エリスロウイルス属に属する1本鎖DNAウイルスで、知られる限り、ヒトのみに感染する。PVB19は標的細胞表面にあるP抗原を介し赤芽球前駆細胞に感染し、アポトーシス誘導により細胞を破壊する。

典型的な臨床症状は、小児にみられる両頬の蝶形紅斑で、このため「リンゴ病」と呼ばれるが、紅斑が網目あるいはレース状に上肢体幹等他の部分に広がることもある (本号3ページ)。

感染症発生動向調査

伝染性紅斑は、全国約3,000カ所の小児科定点医療機関から報告される5類感染症である (届出基準: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-21.html>)。流行が大きい年には季節変動性があり、6～7月頃にかけてピークがある (図1)。年間患者報告数は、2010～2014年の間で、各年、50,061, 87,010, 20,966, 10,118, 32,352例が報告されたが、2015年は第50週現在92,625例が報告されており

図2. 週別伝染性紅斑患者報告数の推移, 2005年第1週～2015年第50週



(3ページ表), 過去10年間で最多となった。現行の感染症法施行後における流行の大きな年 (報告数の全国平均のピークが定点当たり1以上) は、2001年, 2007年, 2011年, 2015年で、4～6年の流行周期を持つ (図2およびIASR 19: 50-51, 1998参照)。2015年は関東地方から全国への伝搬状況がみられ (次ページ図3), 第28週にピークを迎えた後いったん減少したが、秋から初冬にかけて再度の患者報告数の増加がみられる (図1)。

伝染性紅斑患者の年齢分布は、2015年第50週までのデータによると、9歳以下が93%, 5歳児は全年齢中最多の17%である (次ページ図4)。伝染性紅斑は小児科定点把握疾患であるため、成人における正確な発生状況は不明であるが、成人の地域流行も報告されて

(2ページにつづく)

(特集つづき)

いる (本号 5 ページ)。

海外からの、伝染性紅斑あるいはPVB19感染症としてのサーベイランス情報は断片的であるが、集団発生や胎児死亡が報告されている (本号11ページ)。

感染経路と臨床像

PVB19の潜伏期は4～15日で、飛沫感染もしくは接触感染により伝播する。感染1週間後頃にウイルス血症を起こし、感冒様症状を示すことがある。特徴的な発疹を呈した時点では、ウイルス血症はほぼ無くなり、周囲への感染性はほとんどない (本号3ページ)。発症前のウイルス血症の時期に採取された血液には感染リスクがあるため、国内ではすべての献血血液について、血漿分画製剤の原料血漿に対しては凝集法 (RHA法) によるスクリーニング検査が1997年に導入された (IASR 19: 52, 1998; <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/19/217/dj2171.html>)。以後、2007年までの11年間で輸血用血液製剤由来の感染は9例であったが、2008年に検出感度を約 10^6 copies/mlに高めたCLEIA法 (chemiluminescent enzyme immunoassay) を採用したところ、2008～2015年までの8年間で報告された感染例は1例に留まっている (本号9ページ)。

不顕性感染は全症例の4分の1程度である。PVB19は一度感染すると終生免疫が得られ、一般に再感染はない。ただし、本ウイルスは免疫不全者において持続感染を起こす場合がある。

成人では、症状は多彩なことから、他の疾患との臨床鑑別診断が難しい。20歳以上の麻疹疑い患者の約3割からPVB19ゲノムが検出されたとの報告もある (本号4ページ)。また、成人 (特に女性) では関節炎症状を呈するケースが多い。その他の重要な合併症として一過性骨髄無形性発作 (transient aplastic crisis) が溶血性貧血を基礎疾患に持つものに、慢性貧血などが免疫不全者において発生することが知られている。

妊婦がPVB19に感染すると、約20%に経胎盤感染が起こり (本号7ページ)、そのうち約10%が流産あるいは死産となる。胎児水腫は、妊娠20週以前、特に妊娠9～16週の感染で多い (ただし、このリスクは妊娠28週以後低下する)。不顕性感染であっても経胎盤感染が起こることから、流行期には、小児を持つ家庭や、小児との接触機会が多い職業の妊婦は感染に注意する必要がある。

PVB19の検査診断法

一般に使用されているPVB19の検査診断法は、EIA法によるPVB19 IgM および IgG 抗体測定とPCR法

図3. 都道府県別伝染性紅斑患者の発生状況, 2015年

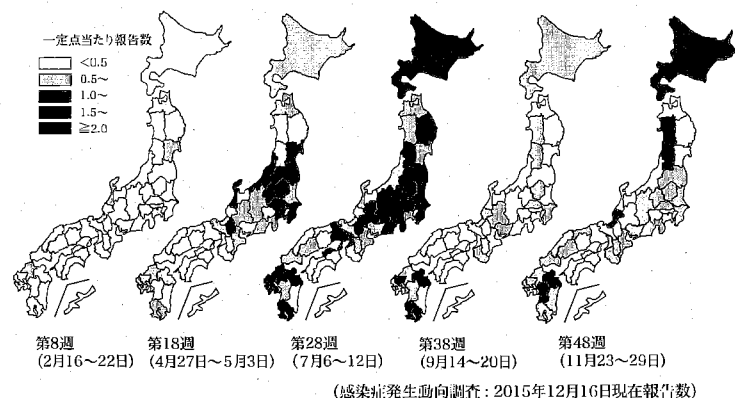
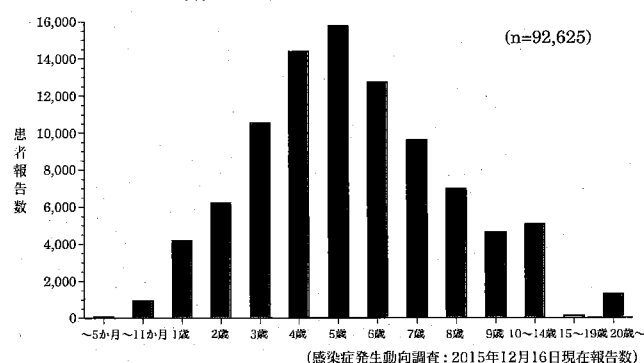


図4. 全国の小児科定点における伝染性紅斑患者の年齢分布, 2015年第1～50週



によるPVB19のDNA検出である。

IgM抗体は、初感染では紅斑の出現する感染後2週間位に検出され、約3カ月間持続する。IgG抗体は、IgM抗体陽転数日後から検出され、生涯持続する。初感染か否かの診断は、臨床症状、および、PVB19 IgM抗体、PVB19 DNAの陽性から判定する必要がある (本号9ページ)。定量real-time PCR法は病勢や感染時期の推定などに用いられることがある。「紅斑の出現している妊婦について、PVB19感染症が強く疑われ、IgM抗体価を測定した場合」の検査には公的医療保険の適用が可能である。

伝染性紅斑への対応

伝染性紅斑は、小児に好発する一般的に予後良好な疾患である。しかし、多彩な臨床像のために診断が難しいこと、不顕性感染者からの感染があること、症状出現前1週間がウイルス排泄時期であること等の理由によりその対策は容易ではない。特に溶血性貧血あるいは免疫不全を基礎疾患に持つものは、感染すると重篤になることがあり、また、妊婦では胎児への重篤な感染が起こり得ることなどを考慮する必要がある。流行のみられる地域においては、感染対策、特に易感染者への対策 (院内感染対策、家庭内感染対策等) が重要である。

<特集関連情報>

小児における伝染性紅斑の概要と地域における状況

1. 概念・定義

伝染性紅斑 (erythema infectiosum) は、ヒトパルボウイルス B19 (以下、PVB19) による感染症である。小児では頬がリンゴのように赤くなる (写真) ことから、文字通り「リンゴ病」としてよく知られる。英語でも「頬が赤くなる」との意で“slapped cheek”と称されることもあるが、“fifth disease (第5の発疹症)”の方がより一般的に用いられている模様である。



写真. 6歳男児、小学1年生
両頬がやや厚みをもって赤く腫れている

2. 疫 学

伝染性紅斑は、5 類感染症として小児科定点報告の

(特集つづき)

表. 伝染性紅斑 年別、都道府県別累積報告数・累積定点当たり報告数、2010年～2015年第50週

Table. Cumulative number of reported erythema infectiosum cases & cases/sentinel sites, by prefecture and year, 2010 to 2015 (until week 50), Japan

年 year	都道府県 Prefecture	2010		2011		2012		2013		2014		2015 [*]	
		累積 cumulative cases	定点当たり cases/sentinel	累積 cumulative cases	定点当たり cases/sentinel	累積 cumulative cases	定点当たり cases/sentinel	累積 cumulative cases	定点当たり cases/sentinel	累積 cumulative cases	定点当たり cases/sentinel	累積 cumulative cases	定点当たり cases/sentinel
総計	Total No.	50,061	16.53	87,010	27.77	20,966	6.67	10,118	3.22	32,352	10.29	92,625	29.43
北海道	Hokkaido	1,726	12.07	6,314	44.46	394	2.77	153	1.08	504	3.52	4,680	32.96
青森県	Aomori	1,012	24.68	602	14.68	151	3.68	80	1.95	957	23.34	956	22.76
岩手県	Iwate	89	2.23	409	10.49	871	21.78	406	10.41	760	19.00	840	21.54
宮城県	Miyagi	1,441	24.84	1,216	20.61	338	5.83	850	14.66	2,871	49.50	1,682	29.00
秋田県	Akita	1,038	29.66	625	18.38	71	2.03	72	2.12	114	3.35	859	25.26
山形県	Yamagata	772	26.62	1,465	50.52	332	11.45	46	1.59	238	8.21	1,310	45.17
福島県	Fukushima	828	17.25	2,178	50.65	672	14.00	85	1.89	718	15.96	2,214	49.20
茨城県	Ibaraki	589	7.96	1,926	25.68	192	2.56	129	1.72	555	7.40	2,549	33.99
栃木県	Tochigi	504	10.72	1,994	42.43	235	5.00	54	1.15	329	6.85	1,662	34.63
群馬県	Gunma	417	6.95	2,088	34.80	247	4.19	78	1.32	291	4.93	1,754	29.73
埼玉県	Saitama	4,317	27.85	6,109	39.16	607	3.92	514	3.32	2,118	13.66	8,368	53.30
千葉県	Chiba	4,306	33.64	3,312	25.88	717	5.52	474	3.62	1,721	13.04	5,154	38.75
東京都	Tokyo	2,929	19.93	6,317	24.30	1,626	6.28	1,608	6.23	5,069	19.65	9,909	38.41
神奈川県	Kanagawa	5,130	25.40	3,949	19.36	1,309	6.42	1,071	5.25	6,338	31.07	6,342	31.09
新潟県	Niigata	1,215	19.92	1,121	18.68	590	9.83	940	15.67	3,060	50.16	1,326	22.47
富山県	Toyama	149	5.32	192	6.62	232	8.00	807	27.83	770	26.55	192	6.62
石川県	Ishikawa	256	8.83	1,169	40.31	115	3.97	40	1.38	470	16.21	889	30.66
福井県	Fukui	782	35.55	594	27.00	91	4.14	19	0.86	76	3.45	326	14.82
山梨県	Yamanashi	486	20.25	702	29.25	70	2.92	30	1.25	36	1.50	691	28.79
長野県	Nagano	554	10.26	1,963	36.35	917	16.98	118	2.23	248	4.68	2,111	39.83
岐阜県	Gifu	160	3.08	993	19.10	812	15.62	91	1.72	89	1.71	1,438	27.65
静岡県	Shizuoka	1,327	15.80	3,231	38.46	223	2.56	121	1.38	1,012	11.50	2,531	28.76
愛知県	Aichi	1,134	6.27	6,083	33.61	1,528	8.44	335	1.84	322	1.77	3,745	20.58
三重県	Mie	1,668	37.07	1,022	23.23	156	3.47	72	1.60	154	3.42	831	18.47
滋賀県	Shiga	515	16.61	835	26.09	48	1.50	42	1.31	57	1.84	1,513	48.81
京都府	Kyoto	671	9.07	1,252	17.39	258	3.53	58	0.79	269	3.68	1,451	19.88
大阪府	Osaka	1,922	9.86	4,295	22.14	927	4.73	347	1.74	691	3.47	5,101	25.63
兵庫県	Hyogo	1,529	11.95	3,383	26.22	805	6.24	313	2.43	665	5.20	2,695	21.05
奈良県	Nara	299	8.54	919	26.26	139	3.97	32	0.94	125	3.68	466	13.71
和歌山県	Wakayama	206	6.65	1,024	33.03	147	4.74	25	0.83	21	0.68	582	19.40
鳥取県	Tottori	245	12.89	454	23.89	513	27.00	28	1.47	17	0.89	205	10.79
島根県	Shimane	82	3.57	777	35.32	459	20.86	26	1.18	22	1.00	101	4.39
岡山県	Okayama	112	2.07	502	9.47	294	5.44	80	1.48	61	1.15	595	11.02
広島県	Hiroshima	330	4.65	1,693	23.85	573	8.07	90	1.27	60	0.85	1,036	14.59
山口県	Yamaguchi	165	3.37	1,225	25.52	687	14.31	89	1.89	101	2.15	715	15.21
徳島県	Tokushima	33	1.43	729	31.70	448	20.36	19	0.86	47	2.04	174	7.57
香川県	Kagawa	68	2.43	437	14.57	278	9.27	63	2.17	44	1.52	543	19.39
愛媛県	Ehime	276	7.46	991	26.78	773	20.89	72	1.95	45	1.25	381	10.30
高知県	Kochi	249	8.30	573	19.10	820	27.33	60	2.00	42	1.40	192	6.40
福岡県	Fukuoka	5,027	41.89	4,469	37.24	185	1.54	129	1.08	530	4.42	5,079	42.33
佐賀県	Saga	423	18.39	963	41.87	41	1.86	37	1.68	127	5.52	820	35.65
長崎県	Nagasaki	1,698	38.59	721	16.39	65	1.48	42	0.95	57	1.30	1,452	33.00
熊本県	Kumamoto	1,274	26.54	816	17.00	167	3.55	77	1.54	77	1.54	1,354	27.08
大分県	Oita	700	19.44	1,065	29.58	371	10.31	59	1.64	130	3.61	2,667	74.08
宮崎県	Miyazaki	420	11.67	2,626	75.03	127	3.63	80	2.22	89	2.47	455	12.64
鹿児島県	Kagoshima	950	17.59	1,294	23.96	120	2.22	86	1.59	140	2.55	2,353	42.78
沖縄県	Okinawa	38	1.12	393	11.56	225	6.82	71	2.15	115	3.38	336	9.88

*2015年は第50週までの暫定値

*provisional number

(感染症発生動向調査: 2015年12月16日現在報告数)

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of December 16, 2015)

対象疾患である。概ね数年おきに流行がみられる。流行年には春先から夏にかけて患者数が増加して秋になると落ち着くという傾向はあるが、明確にパターン化したものではない (<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/IDWR2015/idwr2015-42.pdf>; 2015年12月9日閲覧)。流行はその地域の感受性者の集積状況とも関連すると考えられ、実際に全国と地域とで流行年や季節性に若干の相違が生じている。たとえば、静岡市における大きな流行は2010年と2015年で、2011年は前半に前年の名残り、2014年は初冬から翌年にかけての流行の立ち上がり程度の小流行であった (http://www.city.shizuoka.jp/000_003584.html; 2015年12月9日閲覧) が、全国データとは季節性も含めて異なっていた印象である。

3. 症状・所見

リンゴ病自体は、頬が赤くなる (前ページ写真) ことを最大の特徴とする予後良好な感染性疾患である。四肢を中心として特徴的な紅斑を呈することもある。しかしPVB19は、神経 (脳炎、脊髄炎、末梢神経痛)、循環器 (心筋炎、房室ブロック)、造血器 (溶血性貧血)、運動器 (関節炎)、妊婦の場合には胎児 (胎児貧血、胎児水腫) 等々、各臓器に対して侵襲性の影響を及ぼすこともあるウイルスである。臨床症状・所見は年齢と関係しており、成人では典型的なリンゴ病の症状よりも、発熱、関節痛、四肢中心の皮疹、頭痛のほか、貧血など造血器系への影響が前面に出ることが少なくない。皮疹は、いったん収まった後でも日光への曝露によって再燃や遷延することがしばしば経験される。また、不顕性感染の頻度が高いとされている。

頬に発疹が出現する1週間～10日ほど前に、前駆症状として感冒様症状がみられることがある。この時期にウイルス血症を起こしており、ウイルスの排泄量が最大になるとされる。特徴的な発疹を呈した時点ではウイルスの排泄はほとんどなく、感染性は失われていると考えられる。通常は飛沫または接触感染である¹⁾。

4. 診断

小児科領域では、地域の流行状況を踏まえた上で、主に頬や四肢の特徴的な皮疹と、一方で元気であることの多い全身状態を捉えて、臨床的に「リンゴ病でしょう」と診断することが一般的である。PCR法によるPVB19のDNAの確認や、EIA法によりPVB19に対する血中のIgG/IgM抗体を測定する方法もあるが、小児科の日常診療において頻用されるものではない。

5. 治療

伝染性紅斑に特異的なものはない。皮疹に掻痒感を伴う場合や、年長児で発熱、関節痛、頭痛等を訴えた場合に、対症療法として投薬することはあるが、いずれも頻度は高くない。

6. 小児科の日常診療の中で

小児科で診療する伝染性紅斑は、リンゴ病の俗称の

通り、“真っ赤なほっぺ”をしているが、発熱もなく元気なことがほとんどである。本人および保護者に対しては、見た目が派手でわかりやすいが、基本的に予後良好な感染症であること、皮疹が出てそれとわかる時点ではすでに周囲への感染性はないため出席停止の対象にはならないこと、ただし、日光に当たることによって皮疹の悪化がみられることがあるので注意すること、などを説明する。

妊娠中に伝染性紅斑に罹患した場合に、胎児に影響が及ぶ場合があることが知られている²⁾。患児の母親が妊婦であった場合には、念のため注意を喚起する。しかし、母親の罹患歴の把握は困難であり、予防法もなく、すでに感染性のある時期は過ぎていること、さらには胎児に影響するリスク自体は高くはないことから、無用な不安感を煽るべきではない。抗体検査で感受性の有無を確認すること、自身の症状の推移に注意すること、産科の主治医とよく相談して胎児エコーを励行していただくことなどは、小児科医からでも提案が可能である。

7. まとめ

伝染性紅斑は、小児にとっては時に微笑ましくもある所見を呈する、基本的に予後良好な感染症である。その感染性の時間経過を理解し、目立つ見た目に振り回されるべきではないという認識を、患者や家族、学校や園の関係者と共有することが肝要である。

参考文献

- 1) http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/k04_23/k04_23.html
- 2) 田中敏博, 日本臨床 別冊感染症症候群 (下): 694-698, 2013

JA 静岡厚生連

静岡厚生病院小児科 田中敏博

<特集関連情報>

東京都におけるヒトパルボウイルス B19 の検査および疫学状況

ヒトパルボウイルス B19 (PVB19) は、感染症法で5類感染症 (定点把握対象) として定められている伝染性紅斑の原因ウイルスである。伝染性紅斑は小児に多く発症し、典型的な症例では両頬の平手打ち様紅斑や四肢の網状紅斑など、特異的な皮疹が認められる上に集団発生になる場合が多く、診断しやすいとされる。しかし、成人においては多彩な症状を呈するため、診断が困難なことも少なくない。

東京都健康安全研究センターでは、感染症発生動向調査事業と積極的疫学調査事業においてVP1領域を対象にしたnested-PCR法を用いたPVB19の検査を行っている。2009年1月～2015年10月末までに、伝染性紅斑患者に限らず、不明発疹症を中心に、麻疹、風し

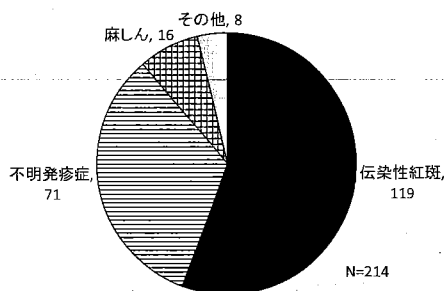


図1. 臨床診断名別にみたPVB19検出状況(東京都)
2009～2015年10月

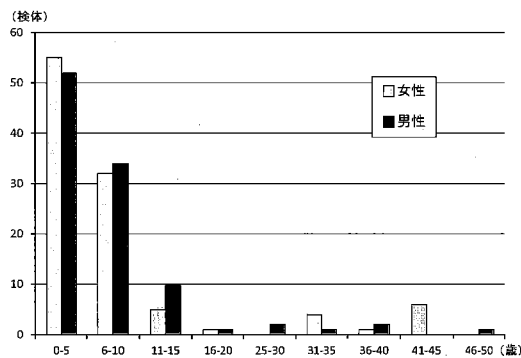


図2. 年齢階層および性別ごとのPVB19検出状況(東京都)
2009～2015年10月

ん、川崎病等、臨床症状に発疹の記載がある患者の検体、1,008検体を対象にPVB19を含むウイルス検査を実施し、214検体からPVB19を検出した。

臨床診断名別にみると、伝染性紅斑を疑う患者検体194検体中119検体からPVB19が検出され、PVB19が検出されなかった検体からは、アデノウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ヘルペスウイルス等が検出された。不明発疹症患者検体からは約3割にあたる71検体、さらに、麻疹疑い患者検体(麻疹ウイルス陰性)224検体中16例、その他、川崎病、風しん、不明熱等の患者からもPVB19が検出されている(図1)。

PVB19が検出された患者の年齢および性別グラフを図2に示す。全体の男女比は、男性103名、女性104名とほぼ同数であった。年齢別ではPVB19陽性者の多くは10歳以下であり、特に0～5歳までが患者の過半数を占めていたが、50歳までの幅広い年齢階層からも検出されており、PVB19の感染年齢の幅広さがうかがわれた。

成人(20歳以上)でPVB19が検出されたのは、伝染性紅斑患者では7.6%(9/119)、不明発疹症患者においては4.2%(3/71)であるのに対し、麻疹疑い患者では31.2%(5/16)と高く、成人におけるPVB19感染症の臨床診断の難しさを反映しているものと考えられた。

また、PVB19が検出された成人患者における男女比は、伝染性紅斑疑い患者では女性の比率が88.9%(8/

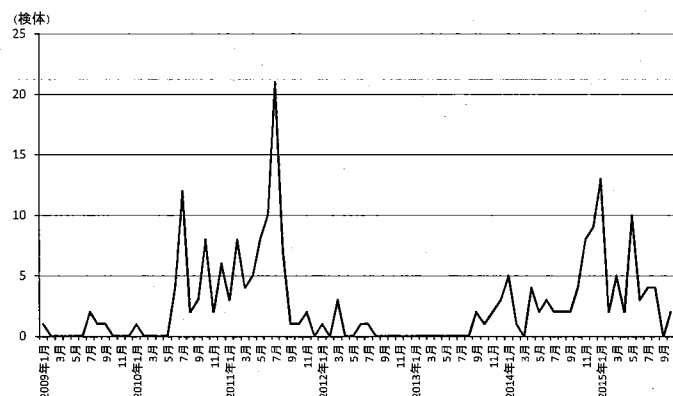


図3. PVB19の検出状況(東京都)、2009～2015年10月

9)、不明発疹症患者では66.7%(2/3)、麻疹疑い患者においては20.0%(1/5)と、麻疹疑い患者以外では女性が多数を占める傾向があった。

一般的に、伝染性紅斑は4～5年間隔で流行し、季節的には春から初夏にかけて流行がみられるとされている。しかし、近年の東京都における流行状況をみると、季節的な流行パターンはみられず(図3)、2010年の流行時は7月に始まった流行が翌年7月まで続いた。今回も2014年の10月から始まった流行が年を越えて8月まで継続している。流行は複数年にわたることもあるほか、流行していない年であっても、PVB19の検出は一定数認められていた。

東京都健康安全研究センター微生物部

長谷川道弥 鈴木 愛 岡崎輝江 千葉隆司

秋場哲哉 貞升健志

<特集関連情報>

伝染性紅斑の臨床像と京都府福知山地域における成人の伝染性紅斑の地域流行

伝染性紅斑はヒトパルボウイルスB19(以下PVB19)によって起こる感染症だが、成人では多様な症状を呈することが多く、小児と比しその臨床像は大きく異なっている。京都府福知山地域において2014年12月～2015年6月にかけてPVB19による成人の地域流行を経験したので報告する。

患者の詳細を次ページ表に示す。患者は16名、年齢の中央値は39歳、男3名、女13名と女性に多くみられた。有症状の子供との接触歴があったもの、いわゆる二峰性の経過(後述)を呈したものはともに75%に認めた。症状も多彩であり、成人で特徴的とされる関節痛は88%と最も多く、皮疹、浮腫もともに75%に認めた。病態と深く関連している低補体血症(後述)も約8割で認めた。発生時期は12月、1月の2カ月間で6名と最も多く、この時期に集中して発生していた。同時期に多関節痛等の症状で受診しているがIgMは陰性であった例が2名、さらに確定例の16名の周囲で未受診

表. 伝染性紅斑患者の詳細

Case	年齢 (歳)	性別	発症時期	有症状の子供 との接触歴	二峰性の 経過	関節痛	皮疹	浮腫	肝障害	低補体血症
1	32	F	2014年12月	+	+	+	+	+	+	+
2	39	F	2014年12月	+	+	+	+	+	+	+
3	45	F	2014年12月	+	+	+	+	+	+	+
4	39	F	2015年1月	+	+	+	+	+	+	+
5	45	F	2015年1月	+	+	+	+	+	+	+
6	40	F	2015年1月	+	+	+	+	+	+	+
7	35	F	2015年2月	+	+	+	+	+	+	+
8	27	M	2015年2月	+	+	+	+	+	+	+
9	30	M	2015年4月	+	+	+	+	+	+	+
10	57	F	2015年4月	+	+	+	+	+	+	+
11	35	F	2015年4月	+	+	+	+	+	+	+
12	48	M	2015年4月	+	+	+	+	+	+	+
13	30	F	2015年4月	+	+	+	+	+	+	+
14	55	F	2015年5月	+	+	+	+	+	+	+
15	39	F	2015年6月	+	+	+	+	+	+	+
16	36	F	2015年6月	+	+	+	+	+	+	+

未:検査未実施

ではあるが同様の症状を呈していたものが複数人おり、それらを含めると20名を超えていた。

PVB19の感染経路は飛沫感染が主で、家庭内感染が50%と多く¹⁾、子供から拡大することが多い。成人では典型的には二峰性の病歴を呈する。すなわち感染の初期には発熱・悪寒・頭痛などのインフルエンザ様の症状が生じ、いったん症状が軽快した後7日～10日経過してから関節痛、浮腫、皮疹などの症状を起こす²⁾。初期症状の時期はウイルス血症を起こしており感染力が強い。一方、遅れて生じる関節痛や皮疹は免疫複合体が関節や皮膚に付着することによって起こる。この時期には感染力はほぼ消失している。

関節痛は小児では8%程度と稀だが、成人では60%程度と頻度は高く、特に女性は男性の2倍程度多い³⁾。程度は軽いものから耐え難い程の強い痛みなど様々で、ときに関節のこわばりを伴う。急性対称性の多関節痛で、手指、足趾等の小関節に多いが、大関節にも生じる。3週間程度で自然と消失することが多いが、稀に数カ月～数年持続する場合もある。しばしば浮腫を伴うが、診察ではわからないような軽度のものから、体重増加を伴うような場合まで様々である⁴⁾。浮腫を反映して「指が曲げづらい」、「指輪が抜けにくい」との訴えが多い。

小児における伝染性紅斑では頬部に生じる境界鮮明な紅斑が典型的で、リング病と呼ばれるゆえんである。小児と比し成人では皮疹の頻度そのものが低く、生じる場合は四肢が一般的で、顔面に生じることは少ない⁵⁾。

低補体血症は比較的頻度が高い所見であり、免疫複合体が産生され補体が消費される結果として起こると考えられている⁶⁾。PVB19感染を疑っていた症例では、この病態を意識して補体値を意識して院内オーダーを行い、上述のように約8割の症例で低値を示した。

免疫複合体が腎組織に沈着する結果として、腎機能障害、尿潜血、尿蛋白を呈することがある⁷⁾。これは溶連菌感染後急性糸球体腎炎と同様の病態である。溶

連菌感染後急性糸球体腎炎と比較して軽症のことが多く、予後も良好であるため腎生検は必須ではないが、腎生検を施行された過去の報告では管内増殖性糸球体腎炎を呈することが多いとされている。今回16例中2例で全身性の浮腫を呈し、尿潜血、尿蛋白を伴う腎機能障害を認めたが、いずれも自然軽快した。

PVB19感染症による他の重篤な合併症として、基礎疾患に溶血性貧血等がある際の一過性骨髄無形性発作(transient aplastic crisis)、免疫不全患者での慢性感染による赤芽球癆(pure red cell aplasia)、妊婦に感染した際の胎児水腫(hydrops fetalis)などがある³⁾。

診断は特異的IgM抗体(EIA法)が有用である。感染から約10日後に上昇し、2～3カ月程度持続する。ある報告では感度89%、特異度99%とされている⁸⁾。高齢者の90%以上はIgG抗体陽性(終生免疫)である。執筆時の時点では、妊婦でしか保険適応はない(IgM抗体の診療点数は223点)。

上述のように、成人のPVB19感染は関節痛や浮腫など多彩な症状を呈するため、関節リウマチなどの膠原病との鑑別が重要である。リウマトイド因子、抗核抗体、抗DNA抗体など、自己抗体が偽陽性となることがあり、これらも膠原病との鑑別が難しい理由のひとつである¹⁾。さらに皮疹、血球減少、低補体血症といった全身性エリテマトーデスとの共通点が多いことも問題である⁹⁾。本邦における成人のPVB19感染例の報告でも、その約3割が初診時に他の診断名が下されていたとされている⁵⁾。我々が今回経験した16名のうち1名も、近医より「膠原病疑い」で当院に紹介されてきた。

このように医療従事者がその病態や臨床経過を認識できていない場合、関節痛や浮腫で医療機関を受診しても少なからず見逃されたり、膠原病疑いを指摘されることで患者の不安感が強くなり、結果として医療機関受診の頻度や検査が多くなれば、あるいは社会にとって損失かもしれない。また、「関節リウマチ疑い」では、関節リウマチに特異的な抗CCP抗体が保険で

通るのに対し、PVB19のIgM抗体については現時点では妊婦以外で保険適応が認められていない。

我々は地域の保健所を介して、地域の医療機関宛にPVB19の感染流行の情報提供を行った。また、上記の問題点を含めた情報提供をメディア向けに行ったところ、2015年3月にNHK京都から当院へ取材に来て頂き、「おとなのリンゴ病」に関する報道をして頂いた。また、京都府保険医協会に連絡し、妊婦以外での成人のPVB19 IgM抗体の保険適応に関して同理事会での検討をお願いした。

成人のPVB19の感染例を複数経験した。成人のPVB19感染では多彩な症状を呈し、ときに重篤な合併症を起こすことがある。急性の多関節痛、浮腫、皮疹のすべてあるいは1つの症状があれば、有症状の子供との接触歴を積極的に聴取し、PVB19感染を想起することが重要である。

参考文献

- 1) Vassilopoulos D, *et al.*, Arthritis Research & Therapy 10: 215, 2008
- 2) Young NS, *et al.*, N Engl J Med 350: 586-597, 2004
- 3) Servey JT, *et al.*, Am Fam Physician 75: 373-376, 2007
- 4) Nagai Y, *et al.*, Kansenshogaku Zasshi 83 (1): 45-51, 2009
- 5) Waza K, *et al.*, Internal Medicine 46 (24): 1975-1978, 2007
- 6) Oiwa H, *et al.*, Mod Rheumatol 21: 24-31, 2011
- 7) Waldman M, *et al.*, Clin J Am Soc Nephrol 2: S47-S56, 2007
- 8) Doyle S, *et al.*, J Virol Methods 90 (2): 143-152, 2000
- 9) Sève P, *et al.*, Semin Arthritis Rheum 34: 642-648, 2004

市立福知山市民病院
総合内科 生方綾史 川島篤志

<特集関連情報>

ヒトパルボウイルスB19 母子感染の実態

はじめに

ヒトパルボウイルスB19 (以下PVB19) は、小児でよくみられる両頬の紅斑を特徴とした伝染性紅斑 (リンゴ病) の原因ウイルスである。通常は年長児に好発する予後良好な急性感染症である。成人では不顕性感染が多いが、妊娠中の初感染によって胎児水腫や胎児死亡を引き起こすことがある。日本人妊婦の抗体保有率は、20~50%とされる。伝染性紅斑は春から夏にかけて流行する傾向があり、4~5年周期で流行がみられる。近年では、2007年と2011年の流行の後、2015年に

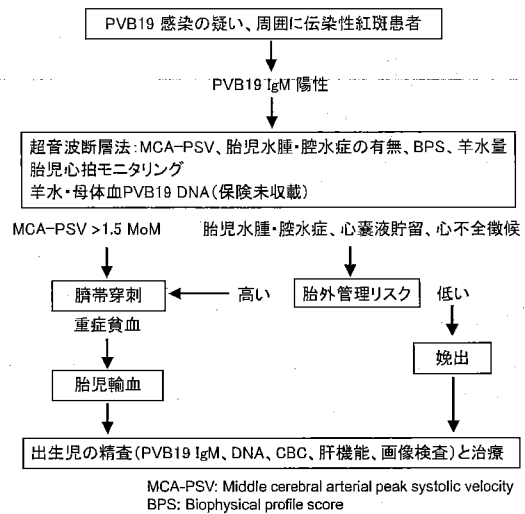


図1. ヒトパルボウイルスB19感染が疑われる妊婦の管理

全国的な流行があった。

妊婦が初めて感染した場合、約2割でウイルスが胎盤を通過し胎児感染を起こし、そのうち約2割が胎児の貧血や胎児水腫を起こす。これは、全初感染妊婦のおよそ4%にあたる。胎児水腫の発生機構としては、ウイルスが胎児赤血球系前駆細胞に感染し、造血障害による重症貧血、心不全、低酸素血症を引き起こす。PVB19は心筋細胞にも感染し、心筋の障害が胎児水腫や胎児死亡の発生に関与する。重篤な血小板減少が胎児水腫の約半数にみられる。胎児水腫は母体感染から9週以内に発症し、その多くは2~6週に発症する。特に妊娠早期の感染が問題となる、妊娠28週以降の母体PVB19感染による胎児水腫や胎児死亡の発生率は低いとされる。胎児水腫の約3割は自然に軽快する^{1,2)}。

一般的な、PVB19感染が疑われる妊婦の管理方法を図1に示す。

1. 母子感染の全国調査

本邦における母子感染の実態を明らかにすることを目的に、2011~2012 (平成23~24) 年度の厚生労働科学研究 (山田班) によって全国調査を行った。倫理委員会承認のアンケート方式とし、全国2,714の妊婦健診施設における2011年1~12月の間に経験した症例を調査の対象とした。1,990施設より回答が得られ、アンケート回収率は74%であった。回答施設での分娩数は合計788,673で、2011年の総分娩数の75%を占めた。

臨床症状および検査結果の情報を収集・分析して、先天性感染あり、ないし不確定と最終的に判定した症例数を次ページ表に示す。分娩、死産、流産および人工妊娠中絶を含めた先天性感染数は、サイトメガロウイルス34人、トキソプラズマ1人、風疹4人、梅毒5人、新生児ヘルペスは8人であった。予想される先天性感染数に比べて、サイトメガロウイルスやトキソプラズマの診断症例が少ない理由として、これらの母子感染では予防対策や検査・診断法がまだ確立されてい

ないためと推察した。そして、先天性PVB19感染が最も多く69人であった³⁾。

2. 先天性PVB19母子感染の実態

先天性PVB19感染の確定69人の内訳は、中絶3人、流産35人、死産14人および分娩17人であり、PCR陽性(羊水、血液ないし胎盤組織)、児IgM陽性、貧血や胎児水腫などの症状によって診断した。先天性感染69人のうち49人(71%)が流死産の妊娠帰結であった。流死産時期は中央値妊娠18週(範囲12~26週)であり、17人の分娩時期は38週(22~40週)で、うち15人は正期産であった。

先天性感染69人のうち、34人(49%)が母体に伝染性紅斑の症状は無く(不顕性感染)、37人(54%)は家族(うち94%は子供)に伝染性紅斑の症状が出ていた。また、58人(84%)に同胞(上の子供)がいた。特に家族や周囲に発症者が居る場合は、母子感染に注意が必要である。

出生前の超音波異常は65人で認められ、胎児水腫、胎児腹水・胸水、胎児貧血(middle cerebral arterial peak systolic velocity, MCA-PSVの高値)、心拡大、胎児発育不全、肝脾腫の順で多かった(図2)。超音波異常の出現時期は中央値妊娠17週(範囲10~26週)であり、27週以降の初発出現はなかった。母体の伝染性紅斑症状の出現時期が明らかな27人において、母体症状の出現から超音波異常出現までの期間は、中央値3.5週(1~9週)であった。超音波異常の発生頻度は、母体症状が10週未満に出現した場合には100%(2/2)、10~19週で64%(14/22)、20~24週では50%(1/2)、31週は0%(0/1)であった。母体症状出現の週数が早いほど、超音波異常の発生頻度が高かった。妊娠8週~20週は胎児の肝造血期前半に相当し、赤血球半減期が、妊娠後半期の骨髓造血期の赤血球半減期と比較して短いことが、その理由とされる。

先天性感染69人中11人において、妊娠20~24週に胎児治療が行われた。内訳として、胎児輸血単独9人、胎児輸血+母体静脈内免疫グロブリン投与2人であった。胎児輸血単独の3人(27%)は無症候性の先天性感染(障害なし)で出生したが、それ以外の8人全員、20~26週に流死産に至っていた。過去の報告^{1,2)}に比べて、実際の胎児輸血効果は低かった。

この全国調査によって、伝染性紅斑の流行期にはPVB19母子感染は流産や死産の原因となっていることが明らかとなった。初感染母体からの出生児に対してIgM検査がなされていないため、先天性感染の有無が判断できない報告例が多かった。PCR検査はごく一部でしか実施されていなかった。適切な医療管理を実施する観点から、出生児IgM検査の実施と、現時点

表. 全国アンケート調査による先天性感染数(2011年)

感染源	総感染数	中絶	自然流産	死産	生産	推計年生産数/ 100,000分娩*
サイトメガロウイルス	34 (8)	3 (1)	0 (3)	2 (1)	29 (3)	3.7
トキソプラズマ	1 (16)	0 (2)	0 (0)	0 (1)	1 (13)	0.13
風疹	4 (4)	1 (1)	0 (0)	1 (0)	2 (3)	0.25
梅毒	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	0.63
単純ヘルペス	8 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	7 (1)	0.89
パルボウイルスB19	69 (77)	3 (1)	35 (13)	14 (0)	17 (63)	2.2

確定数および不確定数(括弧内)を示す。不確定とは、母体感染は確定的だが児や胎児付属物の検査等が不適切、不十分のため先天性感染の有無を確定できない症例

* アンケート回答率をもとに推計した年間の生産数を計算した

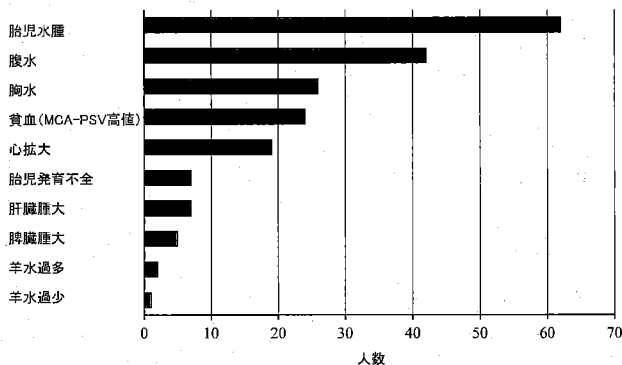


図2. 先天性パルボウイルスB19感染における超音波異常の所見(n=65 重複あり)

で保険収載されていないPCRやIgG検査の導入が今後必要である。妊婦感染予防のための啓発パンフレット「パルボウイルスB19によるリンゴ病の感染予防について」は、<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmv/>からダウンロードが可能である。

参考文献

- 1) Rodis JF, *et al.*, Am J Obstet Gynecol 179: 985-988, 1998
- 2) Enders M, *et al.*, Prenat Diagn 24: 513-518, 2004
- 3) Yamada H, *et al.*, J Infect Chemother 21: 161-164, 2015

神戸大学大学院医学研究科外科系講座
産科婦人科学分野教授 山田秀人

<特集関連情報>

献血血液のヒトパルボウイルスB19スクリーニングの報告

はじめに

ヒトパルボウイルスB19(以下PVB19)は、1975年Cossartらによってヒト血清中から発見され、本邦では1979年に山野らによって献血血液中にNAKATANI抗原として見いだされていたものが、1984年に大河内らによってPVB19と同一であることが報告された。

本稿では、献血血液のPVB19抗原検査の状況、献血者のPVB19抗原・抗体、PVB19 DNAの分布、PVB19陽性献血者の関連マーカーの動態、および輸血によるPVB19感染の発生状況について報告する。

1. 献血血液のPVB19抗原検査

日本赤十字社血液センターでは、血漿分画製剤の原料血漿からPVB19陽性血液を除外する目的で、1997年9月からRHA法 (receptor mediated hemagglutination assay) により全献血血液のPVB19抗原スクリーニング検査を開始した。この検査におけるRHA法の検出感度は概ね 10^{10} copies/mlであり、血漿分画製剤の原料血漿からPVB19ウイルス血症期と想定される高ウイルス量の血液を除外することが可能となった。2008年より検査方法をCLEIA法 (chemiluminescent enzyme immunoassay) に変更したことにより検出感度は約 10^6 copies/mlに向上した。

2. 献血者のPVB19抗原・抗体、PVB19 DNAの分布

PVB19抗原: 献血者のPVB19抗原陽性率 (RHA法) は、2001～2007年の全国調査の結果、0.004%～0.01% (陽性数: 2,806/概算献血実人数: 30,360,000, 平均0.009%) であった。各年および季節間の陽性率は、国立感染症研究所による伝染性紅斑の定点報告集計数と連動していることを認めた。年齢別陽性率は、18～19歳0.0055%, 20代0.0061%, 30代0.016%, 40代0.012%, 50代0.0035%, 60代0.0028%で、男女差は認められなかった¹⁾。

PVB19抗体: 2008～2009年の大阪府内の献血者のうち、PVB19抗原陰性者 (RHA法), すなわちPVB19ウイルス血症期と想定される献血者を除外し、献血月、年代、性別の数を均等化した計651名を対象とした調査を実施した。その結果、PVB19 IgG抗体陽性は369名、56.7%で、献血月、年代、男女差は認められなかった¹⁾。

PVB19 DNA: 上記651名中のPVB19 DNA陽性は88名、13.5%で、10代23.4%, 20代10.8%, 30代11.7%, 40代25.9%, 50代8.3%, 60代0%で、男女差は認められなかった。また、PVB19 DNA陽性全例がウイルス量 10^3 copies/ml以下で、PVB19 IgG抗体が陽性であった¹⁾。

3. PVB19陽性献血者の関連マーカーの動態

1997～1999年の大阪府内での献血者979,052人のうち、PVB19抗原 (RHA法) が陽性となった102人のうち20人について、その後の献血をフォローしてPVB19関連マーカーの動態を調査した。フォローアップ対象者は男性15人、女性5人、平均年齢34歳、フォロー期間は101～1,749日であった。

その結果、20例中18例は、14～70日後にPVB19 IgM、IgG抗体ともに陽転化し、73～181日後にはIgM抗体のみが陰性化した。18例中1例はIgM抗体が463日後に再び陽転化し、直近の陰性時点に比べIgG抗体がC/I値で2倍以上、PVB19 DNA量が730から4,840 copies/mlに増加していた。他の2例は、729日および743日のフォローアップ終了時点までIgM抗体が陽性であった。また、20例すべてがフォローアップ全期間においてIgG抗体が陽性を示した。

PVB19 DNA量は、PVB19抗原陽性時点は全例が

10^{12} copies/ml以上であったが、14～28日後には 10^5 copies/mlまで急減した。20～336日には 10^4 , 131～624日後には 10^3 , 206～1,749日後には 10^2 copies/mlと減少したものの、検出限界以下となった例は認められなかった^{1, 2)}。

4. 輸血によるPVB19感染の発生状況

献血血液のPVB19抗原スクリーニング開始後18年余の間に輸血後PVB19感染が10例確認され、それら受血者の原疾患は10例中7例が血液疾患関連、2例が妊娠出産、1例が固形腫瘍であった。

佐竹らは10例中5例の受血者について輸血後の症状を調査した結果、いずれの例も輸血後に発熱、貧血、網赤血球減少等が認められたものの、その後回復していることを報告している³⁾。輸血された血液の保管検体による調査の結果、10例すべてがPVB19 DNAかつPVB19 IgM抗体陽性であったことから、献血時はPVB19感染の初期状態であったと考えられる。

輸血によるPVB19感染の発生頻度は、RHA法によるスクリーニング検査を開始した1997～2007年の11年間で9例であったが、2008年からCLEIA法に変更して検出感度を向上した結果、2015年までの8年間で1例であった⁴⁾。

なお、献血血液を原料とした血漿分画製剤については、スクリーニング検査開始以後PVB19感染は認められていない。

参考文献

- 1) 日本赤十字社ヒトパルボウイルス陰性血液の確保に関する研究グループ, 血液事業 35: 232-238, 2012
- 2) Matsukura H, *et al.*, Transfusion 48: 1036-1037, 2008
- 3) Satake M, *et al.*, Transfusion 51: 1887-1895, 2011
- 4) Matsukura H, Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy 60: 561-564, 2014

日本赤十字社

近畿ブロック血液センター検査部 松倉晴道

<特集関連情報>

ヒトパルボウイルスB19の検査法

はじめに

ヒトパルボウイルスB19 (以下PVB19) の血清型 (serotype) は1つとされ、生涯一度しか感染しないとされている。ゲノムの型 (genotype) は大きく3つに分類される。現在、国内外で検出される株のほとんどがgenotype 1である。

現在、一般に検査委託会社に依頼ができる検査は、酵素免疫測定法 enzyme immunoassay (EIA) によるPVB19 IgMおよびIgG検査とポリメラーゼ連鎖反応 polymerase chain reaction (PCR) によるPVB19 DNA検査の3つである。ただし、現在健康保険の適応となつ

ているのは、妊婦への感染が疑われたときのEIAによるPVB19 IgM抗体のみである(IgGは適応外)。小児の伝染性紅斑をはじめとするPVB19感染症にはPVB19 IgMおよびIgGは保険適応がなされていない。また、PCRによるPVB19 DNA診断は疾患にかかわらず保険適応がなされていない。

1. ヒトパルボウイルスB19感染の抗体価測定

一般に健常小児においては、PVB19感染後2週間ほどでPVB19 IgM抗体の上昇を認め、感染後約3カ月間にわたり陽性が続いた後に陰性化する。一方で、PVB19 IgG抗体はIgMが陽性となった数日後より上昇し、一度感染すると生涯にわたり陽性となる(図)。このためPVB19 IgGの陽性者は既感染、陰性者は未感染と考えることができる。伝染性紅斑の出現時期にはPVB19 IgMおよびIgGともに陽性となっている。

日本国内では、国立感染症研究所・松永泰子博士が確立したEIA系¹⁾をベースにして、1990年代の初めにバキュロウイルスを利用して発現させた中空抗原によるEIAがデンカ生研により開発された²⁾。IgM抗体測定は、抗体補足法が間接法より非特異反応が少ないことを理由に抗体補足法を用い、IgG抗体は、間接法の方が抗体補足法より感染後長期間が経過しても感度が下がりにくいため、間接法を用いている。中空抗原はVP1とVP2の両方をそれぞれ発現させ、自己集合させた抗原を用いている。自己集合させたVP1とVP2の割合は天然のPVB19における割合とほぼ同じである。世界的にはVP2のみを抗原として使用しているキットが多い。日本国内で検査試薬として認可されているのはデンカ生研のキットのみである。

注意点としては、PVB19感染症の診断にPVB19 IgMの検出は有用であるものの、時に偽陽性がみられることがあげられる。多数の検体をPVB19 IgMにてスクリーニングした場合、特にインデックスが1~2までの検体の半数ほどに偽陽性がみられる。PVB19 IgMインデックスが低い場合は後述するPCR法との併用が望ましい。

2. ヒトパルボウイルスB19感染のウイルスDNA検出

ウイルスDNAの一部を増幅して検出するPCR法がPVB19感染の診断に有用である。免疫が正常な健常人においてもPCR検査にてPVB19 DNAは感染後、半年~1年にわたり陽性を認める。PVB19のPCR検査は、血清からDNA抽出をせずにそのままサンプルとして使用できる。ただし、ヘパリンやEDTAが混じっているとPCR反応を阻害するので、血漿はDNAを抽出してから使用する。PCRはDNAが一定の増幅(約 10^{8-9} 倍)がなされたところで、それ以上サイクルを重ねても増幅されない。そのため、1回目のPCRの後、

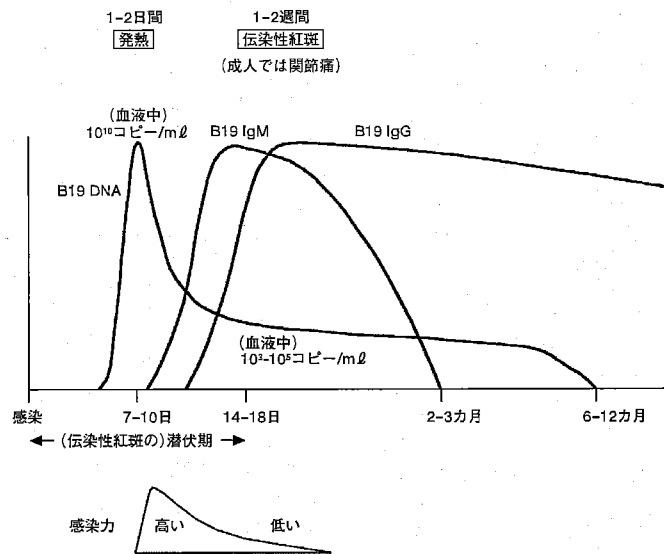


図. ヒトパルボウイルスB19の臨床経過と検査値推移

増幅産物のさらに内側にプライマーを設定して2回目のPCRを行うことで、検出感度を上げる方法がnested PCRである³⁾。日本国内で検査委託会社に依頼できるPCRはsingle PCRが主流である。また、特別な装置が必要ではあるが、DNAの定量が可能なreal-time PCR法も実用化されている⁴⁾。

3. ヒトパルボウイルスB19感染の診断にあたっての注意点

PVB19は5,596塩基よりなる1本鎖DNAウイルスである。完成したPVB19ウイルスの中にはプラス鎖の1本鎖DNAゲノムしか存在しないが、ウイルス複製時には二量体複製型の2本鎖となり、不要なマイナス鎖および使用されなかったDNA断片が、ウイルスの外にフリーなDNAとして、骨髄中そして血液中に多量に放出されると考えられる。したがって、ウイルスからDNAを抽出せずに、直接血液検体からPCRなどによりPVB19 DNAを検出できる利点がある。一方で、たとえば髄液よりPVB19 DNAが検出されたとしても、それはウイルスが髄液中に存在していることを証明していることにはならない。ウイルスが移行せずとも、PVB19 DNAのみが移行している可能性があるからである。

参考文献

- 1) 松永泰子, 他, 感染症学雑誌 66: 434-440, 1992
- 2) 要藤裕孝, 他, 感染症学雑誌 69: 1135-1140, 1995
- 3) Yoto Y, et al., Br J Haematol 91: 1017-1018, 1995
- 4) Ishikawa A, et al., J Med Virol 86: 2102-2106, 2014

札幌医科大学医学部小児科学講座
准教授 要藤裕孝

<特集関連情報>

海外のヒトパルボウイルスB19の疫学的状況——文献レビュー

はじめに

ヒトパルボウイルスB19 (以下PVB19) 感染は、主に小児期において、特徴的な皮疹を呈する伝染性紅斑の原因となることが知られているが、他にも成人に感染することで関節炎、貧血などの様々な臨床症状を呈することがある。また、妊娠中の感染により、流産や死産、胎児水腫の原因の一つとなり得るため、妊婦や乳児における感染状況の把握は重要となる。

国内では、PVB19感染症のうち代表的な症状である伝染性紅斑については、感染症発生動向調査の小児科定点把握疾患としてのサーベイランスが行われている。各国の状況について、電子メールを介して、欧米、アジア・オセアニア地域の6カ国の主要保健機関に問い合わせを行ったが、常時のサーベイランスとして情報を収集している国はなく、近年の有用なサーベイランス報告はないとの回答であったため、発生動向に関するデータは乏しいと考えられた。

本稿においては、妊婦や乳児を中心とした、近年の海外におけるPVB19の疫学的状況について文献的なまとめを行う。

欧州

フィンランド：1992～1993年にかけて伝染性紅斑の流行を認めた。その際に小児に接する機会の多い職業に従事している妊婦の、妊娠初期の抗体保有状況および、出産後の保存臍帯における抗体保有状況を調査し、抗体が陽転化した割合を調査したところ、デイケア(託児所)従事者が他職種に比べてリスクが2倍以上と、PVB19感染リスクが高いことが示された¹⁾。

フランス：マルセイユの公立病院で調査したところ、2012年にPVB19感染の増加を認めた。1,885人の患者に対し、1,735件の血清検査(IgG抗体、IgM抗体)、443件の遺伝子検査(PCR)を行い、53例がPVB19陽性となった。2002～2011年の平均と比較し71%の増加となった²⁾。

英国：スコットランド・エディンバラ地域では2012～2013年にかけてPVB19感染の増加を認めた。123例の感染者を認め、そのうち33例が妊婦、76例が非妊婦、14例が男性であった。1例以外の妊婦が不顕性感染であった。PVB19曝露後に検査を行った妊婦のうち18%(26/141)に感染を認め、また、抗体を持たない妊婦のうちPVB19曝露後に再検査を行い陽転化した妊婦が7%(7/104)に認められた。妊娠初期(妊娠11週以前)に急性PVB19感染を認めた妊婦のうち25%(3/12)で胎児死亡を認めた。一方、妊娠12週以降に急性PVB19感染を認めた妊婦はすべて出産成功であった³⁾。

英国：北アイルランドでは2003～2011年までに6度

のPVB19感染の流行を認めた。ICD10の記録によると、この間に2,739人の胎児死亡を認めたが、PVB19感染が疑われ検査されたのは143例(5%)にすぎなかった。また、皮疹患者との接触があり、抗体が陰性であった妊婦は147例で、90例についてはフォローアップが不十分であった。情報のあった60例のうち、職業曝露のあった症例は31/60(51.6%)であり、大半は教師や託児所勤務であった。42例の妊婦が検査診断でPVB19感染が判明したが、皮疹などの伝染性紅斑の症状を認めた妊婦はそのうちの18%であった。検査診断で感染が判明した妊婦はすべて健常児を出産している。また、不顕性感染が判明した妊婦22例のうち6例でPVB19による胎児死亡を認めた。今回の結果は、妊娠中にPVB19関連による胎児死亡が一般的であるにもかかわらずフォローアップが不十分であることを意味している⁴⁾。

中東

イスラエル：イスラエル国内2カ所の検査施設の結果に基づき、抗PVB19 IgG抗体の免疫保有状況および急性感染時の血清学的パターンを評価した。1,008件の血清検体のうち、IgG抗体保有率は61.4%であり、年齢調整後のIgG抗体保有率は58.2%であった。抗体保有率は年齢と関連しており、10歳以下では25.7%、20歳以上では70%であった。性別や人種による有意差はみられなかったが、2008～2013年における5,663件の検体のうち、IgM抗体により感染が特定された急性感染は、4.1%(234例)であった。感染者数が多い年は2008年と2011～2012年にかけてであり、各年6月にIgM抗体陽性者数のピークを認めた⁵⁾。

イラン：PVB19感染は、時に麻疹や風疹と誤報告されることがある。2013年12月～2015年1月までに麻疹、風疹様症状を呈した15歳以下の子どもから、583件の血清を収集し、PVB19の感染をIgG抗体、IgM抗体、PCRで評価した。583件のうち、112件(19.2%)でIgM抗体が陽性となり、110件(18.8%)でIgG抗体が陽性であった。また、63件(10.8%)で遺伝子が検出された。IgG抗体は年齢上昇に伴い、検出される割合が多くなり、6歳以下では7.1%、6～11歳では18～39%、11～14歳では28～91%であった。すべての遺伝子型は系統樹解析ではNS1-VPu1との重複領域のある1型であった。今後イランからの麻疹風疹排除のためには、検査診断によりPVB19感染の紛れ込みによる誤報告を防ぐことが重要となる⁶⁾。

アフリカ

スーダン：2008～2009年までにKhartoum州の産前クリニックを受診した500人の女性について、PVB19のIgG抗体およびIgM抗体の保有状況を調査した。IgG抗体は61.4%が保有しており、IgM抗体は1検体のみ陽性であった。PVB19のDNAは検出できなかった。IgG抗体保有状況は複数回妊娠と有意に関連が認

められた⁷⁾。

ガボン: ガボン国内のPVB19について、生後3, 9, 15および30か月の乳児162例においてIgG抗体保有状況を調査した。結果は1.2%, 2.5%, 3.1%, 9.3%であり、抗体陽性率は1,000人年当たり38.2人(95%信頼区間: 18.8-57.6)であった⁸⁾。

おわりに

文献検索を行ったところ、近年における各国からのPVB19関連の疫学的報告については、母子関連感染症としての内容が大半を占めていた。特に、今まで報告の少ない中東やアフリカ地域からの妊婦の抗体保有状況の報告や、欧州からの職業曝露による妊婦の感染リスクおよび胎児水腫に伴う流産死産の状況に関する報告が多く見受けられた。また、近年の米国やアジア地域でのPVB19に関する疫学的報告はほとんどみられなかった。

参考文献

- 1) Riipinen A, *et al.*, *Occup Environ Med* 71: 836-841, 2014
- 2) Aherfi S, *et al.*, *Clin Microbiol Infect* 20: 176-181, 2014
- 3) Al Shukri I, *et al.*, *Clin Microbiol Infect* 21: 193-196, 2015
- 4) Watt AP, *et al.*, *J Med Microbiol* 62: 86-92, 2013
- 5) Mor O, *et al.*, *Epidemiol Infect* 144: 207-214, 2016
- 6) Rezaei F, *et al.*, *J Med Virol*, 2015
- 7) Adam O, *et al.*, *Epidemiol Infect* 143: 242-248, 2015
- 8) Gabor JJ, *et al.*, *Am J Trop Med Hyg* 93: 407-409, 2015

国立感染症研究所感染症疫学センター
小林祐介 砂川富正

<速報>

エンテロウイルスD68型が検出された麻痺症状を呈する小児症例を含む2症例 — 青森県

エンテロウイルスD68型(EV-D68)は、1962年に発見された気管支炎や肺炎等呼吸器症状を呈するウイルスである¹⁾。日本では、2005~2009年までは毎年数例報告されていたが、2010年と2013年は100例を超える報告があった。2014年に広島県²⁾、2015年9月に東京都³⁾、2015年10月にさいたま市⁴⁾からEV-D68が検出された症例の報告があり、そのうち広島県とさいたま市では急性弛緩性脊髄炎症例から確認された。海外では2014年に米国ミズーリ州とイリノイ州でEV-D68による重症呼吸器疾患の流行が発生した⁵⁾。2015年9月に青森県で麻痺症状を呈した小児患者1名からEV-D68を検出した。また、8月中旬に呼吸器症状を呈した小児患者1名からEV-D68が分離・検出されたので併

せて概要を報告する。

症例1: 10歳7か月齢の男児、Guillain-Barré症候群疑いで入院

2015年9月3日から咳嗽が出現し、4日から咳嗽・喘鳴・発熱(38.2℃)があり、かかりつけ医を受診した。6日左膝の違和感・腰部痛が出現し、7日にかかりつけ医を再受診し、プロカテロール吸入にて帰宅した。8日から左下肢の痺れ、脱力が出現し、かかりつけ医を再々受診後、紹介された病院を受診し、Guillain-Barré症候群疑いのため入院となった。Hopkins症候群疑い・髄膜炎疑いで10日に髄液・血清、13日に咽頭ぬぐい液・直腸ぬぐい液を採取し、当センターに検査依頼があった。それら検体について、エンテロウイルスとライノウイルスに共通する5'NCRからVP4/2領域を増幅するプライマーセット(OL68-1, EVP2, EVP4)により遺伝子を増幅し、増幅産物のDNAダイレクトシーケンス法、BLASTによる相同性検索を行った。その結果、咽頭ぬぐい液からEV-D68が検出・同定された。髄液、血清、直腸ぬぐい液はいずれも陰性であった。また、エンテロウイルスのVP1領域を増幅するCODEHOP PCR法⁶⁾による遺伝子増幅を行ったが、咽頭ぬぐい液、髄液、血清、直腸ぬぐい液はいずれも陰性であった。4種類の臨床検体について、培養細胞(RD-A, HEp-2, Vero)を用いたウイルス分離を実施したが、いずれも陰性であった。

症例2: 0歳3か月齢の女児、百日咳様症候群で医療機関を受診

2015年8月中旬頃に発症し、9月10日に症例1と同じ病院を受診し、上気道炎、気管支炎、遷延性咳嗽(発作性、百日咳様)がみられた。9月10日に採取した吸引鼻汁について、VP4/2領域を増幅するプライマーセット(OL68-1, EVP2, EVP4)により遺伝子を増幅し、増幅産物のDNAダイレクトシーケンス法、BLASTによる相同性検索を行った。その結果、EV-D68が検出・同定された。また、培養細胞(RD-A, HEp-2, Vero)を用いたウイルス分離を実施したところ、RD-A細胞からウイルスが分離された。分離ウイルスについて、VP4/2領域とVP1領域を増幅し、増幅産物のダイレクトシーケンス、BLASTによる相同性検索の結果からEV-D68と同定された。なお、併せて実施した呼吸器系ウイルス(RSウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、ヒトボカウイルス、ヒトパレコウイルス)を対象とした遺伝子検査からヒトパレコウイルス1型が検出され、他は陰性であった。

EV-D68株の系統樹解析: 症例1, 2について、VP4/2遺伝子領域を増幅したうち384bpについて相同性を確認したところ、97.6%であった。2症例の配列についてMEGA6を用いて系統樹解析した結果、2014年に中国やカナダで検出された株と同一のクラスターを形成し

た(図)。なお症例2においてVP1遺伝子領域の増幅がみられたので、VP4/2遺伝子領域の解析で用いた株の配列とともに系統樹解析を行ったところ、VP4/2領域の解析結果と同様、2014年に中国やカナダで検出された株とクラスターを形成した(図)。また、臨床症状によるクラスターの違いは認められなかった。

今回、我々が示した症例1については気管支喘息の既往があり、弛緩性麻痺症状を示した症例であった。日本ではEV-D68の流行像については多くの点が不明であるが、全国から報告されていることや米国国内の流行状況を見ると、今後の動向には注意が必要である。

参考文献

- 1) Ikeda T, *et al.*, Microbiol Immunol 56: 139-143, 2012
- 2) 島津幸恵, 他, IASR 35: 295-296, 2014
- 3) 伊藤健太, 他, IASR 36: 193-195, 2015
- 4) 豊福悦史, 他, IASR 36: 226-227, 2015
- 5) CDC, MMWR 63 (36): 798-799, 2014
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6336a4.htm>
- 6) 国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 無菌性髄膜炎
青森県環境保健センター
筒井理華 武差愛美 坂 恭平
戸市立市民病院 藤田真司 鈴木 豊
国立感染症研究所ウイルス第二部 吉田 弘

<速報>

喘息様症状での入院者数とエンテロウイルスD68型流行との関連 — さいたま市

2015年秋は当院¹⁾を含む全国各地で重篤な喘息様症状での入院が多発²⁻⁵⁾し、その一部の呼吸器検体からエンテロウイルスD68型(EV-D68)が検出された。喘息様症状の多発とEV-D68との因果関係が示唆され、喘息様症状と感染症情報とを連動させたサーベイランスの必要性が指摘された⁵⁾。そこで今回は当院に過去に入院した喘息様症状患者の原因ウイルスを分析した。

当院で2009年3月の開院から2015年10月までに何らかの喘息様症状を認めて気管支喘息発作または喘息性気管支炎と診断された入院患者のうち、迅速検査が実施可能なRSウイルス感染症を除いた707人(男443/女264)・885入院(104人が複数回入院)を対象に検討した。月別の入院数を比較すると2015年9月が突出して増加していた(図1)。

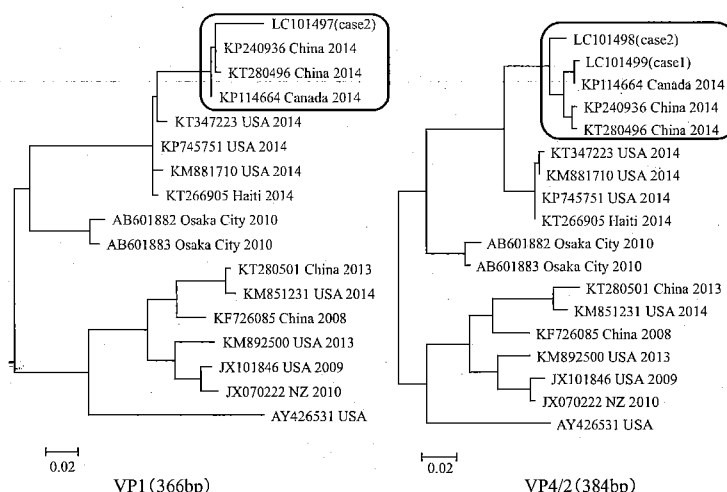


図2. EV-D68の各領域遺伝子における系統樹解析(maximum likelihood method)

続いて喘息様症状の入院患者からのウイルス検出数をまとめた。2013年1月以降の計469入院例のうち136例(29%)でウイルス検査を実施し、うち127例からのべ148のウイルス(重複を含む)が検出された。ライノウイルスが73例(54%)と圧倒的に多く、以下にEV-D68が19例、ヒトメタニューモウイルス12例、パラインフルエンザウイルス12例、RSウイルス8例(迅速検査では陰性)と続いた。特に検出数の多かったライノウイルスとEV-D68を月別に示す(次ページ図2)と、ライノウイルスは年間を通じて検出されていたのに対して、EV-D68は2013年と2015年の秋に集中していた。2015年の結果を週ごとに示すと、喘息様症状での入院者数がピークとなった第37~38週においては、必ずしも全症例での検査を行っていないが〔入院32例のうち検査実施は7例(22%)〕、EV-D68はこの時期に検出された唯一のウイルスであった。2015年10月中旬以降はEV-D68は検出されず、ライノウイルスの検出数が増加した。

喘息様症状の入院患者以外に、喘息様症状のなかった患者(急性弛緩性脊髄炎1例¹⁾を含む)や、喘息様症状があっても外来通院した患者¹⁾、他院へ入院した患

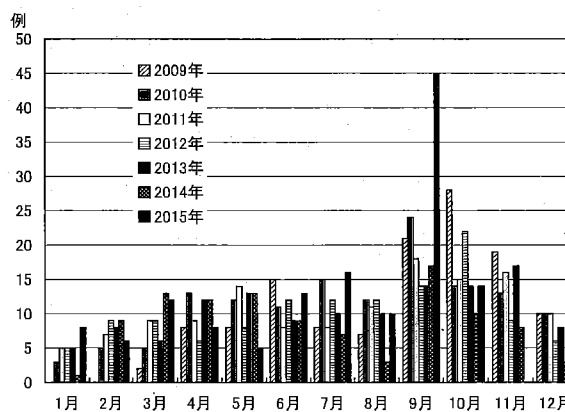


図1. 喘息様症状での月別入院患者数

者を含め、EV-D68は2013年11例、2015年17例が陽性であった。うち、解析が可能であった2013年7例、2015年10例についてEV-D68の系統樹解析の結果を示す(図3; <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.37/graph/pf43113.gif>を参照)。2015年の株は急性弛緩性脊髄炎¹⁾の症例も含めてすべてlineage 2に含まれていた。これは2014年の米国、2015年の東京都²⁾、広島市³⁾と近縁のものであった。

※EV-D68 同定および系統樹

解析方法

さいたま市健康科学研究センターで検査を実施した。検体からRNAを抽出した後、CODEHOP PCR法⁶⁾によりエンテロウイルスVP1領域遺伝子を増幅した。増幅した遺伝子を用いてダイレクトシーケンスを行い塩基配列の決定を行った。得られた塩基配列についてBLAST検索による相同性検索を実施した結果、EV-D68と同定された。

EV-D68のVP1領域340塩基配列が得られた検体については、さらにMEGA6を用いた分子系統樹解析(NJ法)を行った。

謝辞: ウイルス検査を実施していただいた、さいたま市健康科学研究センターに深謝いたします。

参考文献

- 1) 豊福悦史, 他, IASR 36: 226-227, 2015
- 2) 伊藤健太, 他, IASR 36: 193-195, 2015
- 3) 藤井慶樹, 他, IASR 36: 249-250, 2015
- 4) 幾瀬 樹, 他, IASR 36: 248-249, 2015
- 5) 伊藤卓洋, 他, IASR 36: 250-252, 2015
- 6) Nix WA, et al., J Clin Microbiol 44: 2698-2704, 2006

さいたま市民医療センター小児科
豊福悦史 益田大幸 谷口留美
小島あきら 越野由紀 野田あす
古谷憲孝 西本 創 高見澤勝

<速報>

短期間の地域流行が示唆されたエンテロウイルスD68型検出の小児4症例 — 仙台市

エンテロウイルスD68型(EV-D68)は、米国において1962年に下気道感染症の小児から分離されたウイルスであり、近年まで比較的稀な呼吸器感染症の原因ウイルスと考えられてきた。わが国での報告は少なかったが、最近報告件数が100例/年を超えることも

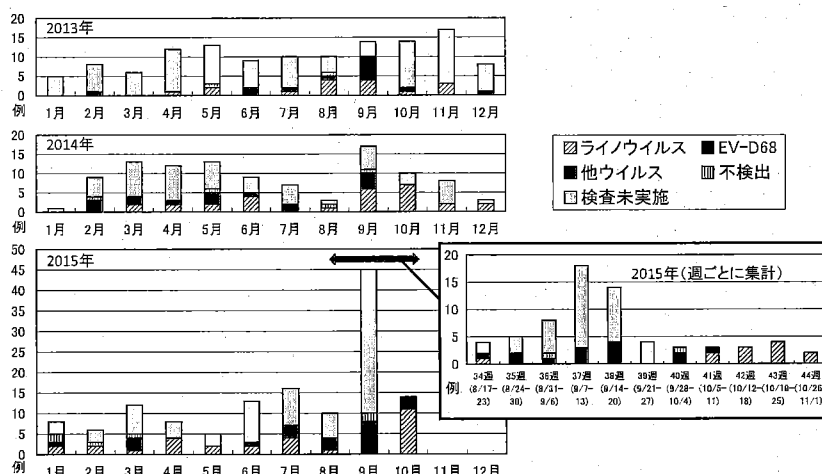


図2. 喘息様症状の入院患者からのウイルス検出数

あった。加えて、弛緩性麻痺患者からEV-D68が検出され、その関連が注目されている¹⁾。近年EV-D68に対する注目度が上がるにつれ報告件数は増加し、2015年9月には全国各施設から症例報告が相次いでいる^{2,3)}。1小児科クリニックにおいて、短期間に4名の外来患者からEV-D68が検出されたので、背景等も含めて概要を報告する。

症例1: 7歳女児。2015年9月7日より軽度の鼻汁、9月8日夜から軽度の喘鳴と咳嗽を認めていた。9月9日喘鳴の増悪とともに元気がなくなり、顔面蒼白、嘔気が出たため初診。経過中発熱は無し。初診時、陥没呼吸がありラ音を聴取。酸素飽和度94%、心拍数100/分。白血球数9,000/ μ L、CRP 0.3 mg/dL。気管支拡張剤の吸入ならびにステロイド剤の点滴により改善傾向が認められた。気管支拡張剤を投与し、9月10日再診時にラ音が残存していたが、4日間の経過で改善した。喘息の既往は無し。同居している13歳兄に10日後に喘鳴・ラ音を認めた。

症例2: 3歳男児。2015年9月9日より軽度の喘鳴と咳嗽が出たため初診。経過中発熱は無し。初診時、軽度の陥没呼吸がありラ音が聴取された。酸素飽和度95%、心拍数65/分。気管支拡張剤の吸入を施行、気管支拡張剤を投与し、9月10日再診時に喘鳴およびラ音は消失し、8日の経過で改善した。喘息の既往無し。兄弟を含め家族内に類似の症状は無し。

症例3: 5歳女児。2015年9月8日に咳嗽(中等度)が出た。9月10日咽頭痛に伴い38°Cの発熱を認めたため初診。初診時、ラ音が聴取されたが陥没呼吸は無し。酸素飽和度94%、心拍数74/分。気管支拡張剤の吸入を施行、気管支拡張剤を投与し、4日間の経過で改善した。喘息の既往は無し。家族内に類似の症状は無し。

症例4: 4歳女児。2015年9月9日鼻汁、咳嗽(中等度)、喘鳴、39.2°Cの発熱が出た。9月10日深夜より咳嗽、喘鳴が悪化したため初診。初診時、中等後の陥没呼吸があり、ラ音を聴取した。酸素飽和度94%、心拍

数74/分。気管支拡張剤の吸入を施行、気管支拡張剤を投薬し、4日間の経過で改善した。喘息の既往は無し。兄弟含め家族内に類似の症状は無し。

ウイルス遺伝子検出

当院では、以前から呼吸器感染症のウイルス分離ならびに同定を東北大学大学院医学系研究科微生物学分野と協働して実施してきた。今回のウイルス遺伝子検出はライノウイルスおよびエンテロウイルスの5'末端非翻訳領域を増幅するコンベンショナルPCRおよびシーケンスによってライノウイルスとの鑑別を行い、VP1領域のシーケンスによりEV-D68を確認した。9月9～10日で、咳嗽、喘鳴を来した症例5例の咽頭ぬぐい液を対象に遺伝子検出を試みたところ、うち4例からEV-D68が検出された(症例1～4)。これら4症例のEV-D68は2014年に米国で多数報告された重症呼吸器疾患に由来するEV-D68のClade Bに属していたが、近年アジアで検出されている株と近縁であった。

結果・考察

EV-D68は時に重症の呼吸器感染症、まれに麻痺性疾患からの検出が報告されている。わが国でも報告数は増加しているが、多くは重症例の症例報告や衛生研究所からの報告である。

今回EV-D68が検出された4症例の年齢は3～7歳で、女兒3名、男児1名であった。症状としては咳嗽・喘鳴は必発であったが、全例喘息の既往はなかった。全例当院から半径700m以内に居住し、1例を除きすべて数百m以内であった。症例1は小学生、症例2は特に保育園等へは通わず、症例3、4は同一保育園児であった。症例同士の接触歴についてはそれ以上明らかではなかった。症例1では10日後に喘息の既往のある兄が喘鳴を示した。

4症例は、臨床的にはRSV感染症と同様の咳嗽・喘鳴を主とする症状だったが、比較的高い年齢であること、発熱は1例のみで、当初ヒトメタニューモウイルスの感染を疑ったが、臨床的な区別は困難であった。距離的関係、家族内を含めた集団生活からは、市中でEV-D68の流行が存在したことが示唆された。

さらにEV-D68検出前後の2015年8～9月にかけては、同様の呼吸器症状を呈した症例10例の後方視的検討において、EV-D68は1例も検出されず、他に検出された主な病原体としてはライノウイルスが5例、コクサッキーA群ウイルスが1例、4例は陰性であった。また、10月以降の状況についても、同様な呼吸器症状を呈した症例17例の病原体検査では、RSウイルスが8例、ライノウイルス3例、アデノウイルス1例が検出されたが他は陰性で、EV-D68は検出されなかった。今回EV-D68が検出された4症例はすべて呼吸障害を呈したが、弛緩性麻痺例はなかった。本事例のように短期間に限定した地域に症例が集中した理由は明らか

ではない。しかし、1小児科クリニックでの検出頻度を考えると、市中におけるEV-D68の流行像の特徴を考えるうえでヒントになるかもしれないと考えられた。

参考文献

- 1) 島津幸恵, 他, IASR 35: 295-296, 2014
 - 2) 藤井慶樹, 他, IASR 36: 249-250, 2015
 - 3) 幾瀬 樹, 他, IASR 36: 248-249, 2015
- かわむらこどもクリニック(仙台市)
川村和久
東北大学大学院医学系研究科微生物学分野
岡本道子 押谷 仁

<国内情報>

感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出状況, 2014年9月～2015年8月

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症は、メロペネムなどのカルバペネム系抗菌薬および広域β-ラクタム剤に対して耐性を示す大腸菌*Escherichia coli* (*E. coli*)や肺炎桿菌*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)などの腸内細菌科細菌による感染症の総称である。広域β-ラクタム剤以外にも他の複数の系統の薬剤にも耐性であることが多いこと、カルバペネム耐性遺伝子がプラスミドの伝達により複数の菌種に拡散していくことなどにより臨床的にも疫学的にも重要な薬剤耐性菌として、国際的に警戒感が高まっている。日本では、2014年9月19日より感染症法に基づく感染症発生動向調査における5類全数把握疾患となった。本稿では、2014年第38週(9月19日)～2015年第35週(8月30日)までの約1年間の届出状況について報告する。

上記期間に計1,321例の届出があり、男性が822例(62%)であった。診断時の年齢中央値は76歳(範囲0-101歳)で、65歳以上が1,020例(77%)を占めた。届出時点での死亡例は1,321例中52例であった。死亡例の性別は男性が33例、診断時の年齢中央値は78歳(範囲41-101歳)で、母集団の分布と概ね同様であった。

診断から報告までの日数の中央値は1日(範囲0-133日)で、1,107例(84%)は診断から1週間以内に報告されていた。都道府県別では東京都が202例と最も多く、次いで大阪府157例で、すべての都道府県から報告があった。

症状(重複ありn=1,551)については尿路感染症が440例(28.4%)と最多で、次いで菌血症・敗血症309例(19.9%)、肺炎303例(19.5%)であった。なお、216例(16.4%)で2つ以上の症状の記載があり、1例では記載がなかった。

検体(重複ありn=1,411)については尿が416例(29.5%)と最多で、次いで血液が323例(22.9%)、喀痰が281例

表1. CRE、症状、検体、感染原因・経路、感染地域(2014年38週～2015年35週, n=1,321)

症状 (重複あり n=1,551)	尿路感染症440例(28.4%)、菌血症・敗血症309例(19.9%)、肺炎303例(19.5%)、胆管炎・胆嚢炎149例(9.6%)、腹膜炎72例(4.6%)、腸炎26例(1.7%)、髄膜炎5例(0.3%)、その他246例(15.9%)、記載なし1例(0.1%)
検体 (重複あり n=1,411)	尿416例(29.5%)、血液323例(22.9%)、喀痰281例(19.9%)、膿106例(7.5%)、胆汁77例(5.5%)、腹水61例(4.3%)、創部15例(1.1%)、便14例(1.0%)、胸水8例(0.6%)、髄液4例(0.3%)、その他101例(7.2%)、記載なし5例(0.4%)
感染原因・経路 (重複あり n=1,396)	以前からの保菌 491例 医療器具関連 280例(中心静脈カテーテル52例、尿路カテーテル148例、人工呼吸器30例、その他50例) 手術部位感染 141例 院内感染 64例 その他・不明 420例

(19.9%)であった。2種類以上の検体が記載されたのは85例(6.4%)で、5例では記載がなかった。

感染原因・経路(重複ありn=1,396)は「以前からの保菌」が491例と最多で、「不明」の245例と合わせて全体の56%を占め、特定が困難な場合が多いものと考えられた(表1)。複数の感染原因・経路の記載があったのは63例(4.8%)であった。

菌種について、記載がない症例が65例、不適切な菌種の記載(例:腸内細菌、カルバペネム耐性腸内細菌)が17例、対象外の菌種が13例であった(表2)。適切な菌種が報告された1,226例のうち、4例で2種類の菌種の記載があった。そのうち、*Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*)が398例(398/1,230=32.4%, 以下分母同じ)と最多で、次いで*Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*)が308例(25.0%), *K. pneumoniae* 165例(13.4%), *E. coli* 141例(11.5%)であった。

薬剤耐性は1,321例のうち526例はイミペネムとセフトラゾール、420例はメロペネム、334例は両方の方法により確認されていた。一方で、41例は確認方法が記載されていなかった。全1,321例の届出症例のうち、適切な菌種が報告され、かつ薬剤耐性が適切に確認された症例は1,188例(90%)で、10%にあたる133例で菌種、薬剤のどちらかあるいは両方の記載に不備があった。

感染地域は1,316例が国内で、全都道府県から報告があった。4例が国外(中国2、台湾、ネパール各1例)、1例が国内もしくは国外(マレーシア)と報告された。一方で90日以内の海外渡航は523例(40%)で記載がなく、海外渡航歴の確認が不十分と考えられた。

CRE感染症の届出基準を満たし、症状、検体、菌種が特定できた症例は956例であった。症状は尿路感染症が300例(31.4%)と最も多く、次いで肺炎215例(22.5%)、菌血症・敗血症138例(14.4%)であった。検体は尿が最も多く304例(31.8%)、次いで喀痰210例(22.0%)、血液175例(18.3%)であった。菌種は*E. cloacae*が最も多く318例(33.3%)、次いで*E. aerogenes* 238例(24.9%)、*K. pneumoniae* 120例(12.6%)、*E. coli* 107例(11.2%)であった。956例中、届出時点での死亡例は28例であった(2.9%)。届出後の死亡が確認でき

表2. CRE、分離菌2014年第38週～2015年第35週(重複あり†, n=1,325)

菌名	総数	割合(%) (記載なし、記載誤り、対象外を除く、 n=1,230)
<i>Enterobacter cloacae</i> †	398	32.4
<i>Enterobacter aerogenes</i> †	308	25.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> †	165	13.4
<i>Escherichia coli</i> †	141	11.5
<i>Serratia marcescens</i> †	50	4.1
<i>Citrobacter freundii</i>	28	2.3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	15	1.2
<i>Providencia rettgeri</i>	14	1.1
<i>Citrobacter koseri</i>	13	1.1
<i>Enterobacter asburiae</i>	13	1.1
<i>Morganella morganii</i> †	12	1.0
<i>Proteus mirabilis</i>	7	0.6
<i>Citrobacter braakii</i>	3	0.2
<i>Citrobacter youngae</i>	1	0.1
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	0.1
その他	61	5.0
記載なし	65	-
記載誤り	17	-
対象外*	13	-

* 緑膿菌、腸球菌、*Aeromonas hydrophila*、*Stenotrophomonas maltophilia*など

ていない可能性や、死因が確認できていないなどの制限があるが、血液からの菌検出や*Klebsiella*属の検出例で死亡が多い傾向があり、注目すべき特徴の一つと考えられた。

CRE感染症は国内で広く検出されており、発生動向調査の対象疾患としての認知度も浸透していることが示唆された。一方で届出基準を満たさない症例や、海外渡航歴が確認されていない症例も多くみられ、各自治体の入力担当者等との情報共有や、届出様式の改善等による正確な情報の把握が課題と考えられた。

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース

感染症疫学センター

細菌第二部

訂正のお詫びとお願い

IASR Vol. 36, No. 10, p.4 左段上から4行目、金子先生のお名前に誤りがありましたこと、お詫び申し上げます。

下記のように訂正くださいますよう、お願い申し上げます。

誤: 金子幸宏

正: 金子幸弘

Epidemiology of pediatric erythema infectiosum among in the Shizuoka area.....	3	Detection of enterovirus D68 from two pediatric cases including a paralytic case, August-September 2015–Aomori Prefecture	12
Laboratory diagnosis and epidemiology of parvovirus B19 in Metropolitan Tokyo, January 2009–October 2015	4	Association between the number of hospitalized patients with asthma complaints and enterovirus D68 activity, 2013–2015 –Saitama City	13
Clinical features and epidemiology of adult erythema infectiosum cases in Fukuchiyama area of Kyoto Prefecture	5	Four pediatric cases suggestive of acute local spread of enterovirus D68, September 2015–Sendai City	14
Mother to child transmission of parvovirus B19 in Japan, 2011.....	7	Trends in carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> infection under the NESID system, Japan, September 2014–August 2015.....	15
Results of screening donated blood for parvovirus B19 in Japan	8		
Laboratory diagnosis of parvovirus B19	9		
Epidemiology of parvovirus B19 abroad–literature review	11		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Erythema infectiosum (Human parvovirus B19 infection)

Figure 1. Weekly number of reported erythema infectiosum cases per sentinel, 2010 to 2015 (until week 50), Japan
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of December 16, 2015)

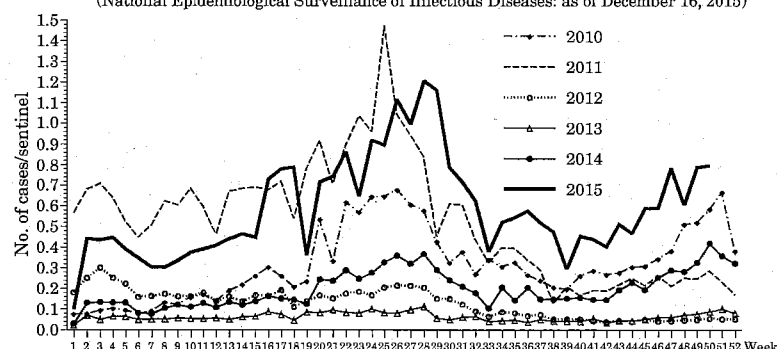
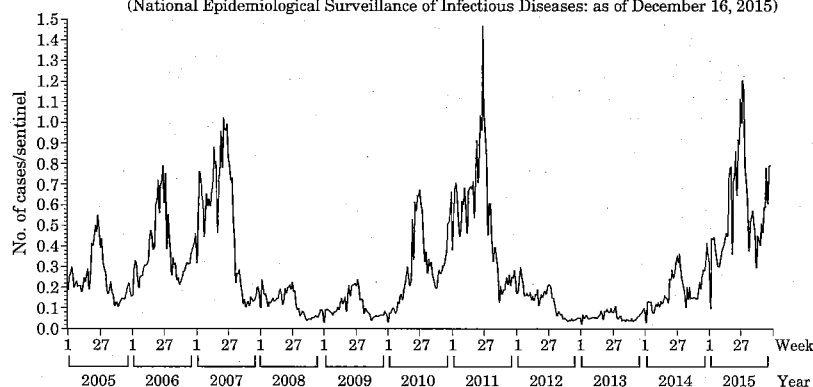


Figure 2. Weekly number of reported erythema infectiosum cases per sentinel, week 1 of 2005 to week 50 of 2015, Japan
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of December 16, 2015)



Erythema infectiosum is a contagious exanthematous disease affecting mainly infants and young children. The causative agent is human parvovirus B19 (PVB19), a single-stranded DNA virus, which belongs to the genus *Erythrovirus*, the subfamily *Parvovirinae*, the family *Parvoviridae*. It is known to infect only humans. It infects the erythroid precursor cells through specific binding to the P antigen present on these cells and destroys the cells through apoptosis. The typical manifestation is butterfly-shaped erythema on the cheeks, and is thus called “apple disease” in Japan. However, the erythema, often taking lacy, mesh-like form, may extend to the extremities and the trunk (see p. 3 of this issue).

National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID)

Erythema infectiosum is a category V infectious disease (notification criteria are found in <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/37/431/de4311.pdf>), and approximately 3,000 pediatric sentinel sites report patients diagnosed as erythema infectiosum on a weekly basis. The reported number of erythema infectiosum cases shows a seasonal trend in epidemic years, with a peak in June–July (Fig. 1). The annual number of patients reported from 2010 to 2014 was 50,061, 87,010, 20,966, 10,118 and 32,352, respectively. In the 2015 season, a total of 92,625 patients were reported as of week 50 (Table 1 in p.3 of this issue), the highest in the last ten years. Since the current national surveillance system was established, epidemic years (years where the peak in the weekly number of reported cases per sentinel site exceeded one) occurred in 2001, 2007, 2011, and 2015; epidemic years occurred every 4 to 6 years (Fig. 2, IASR 19: 50–51, 1998; <http://idsc.nih.go.jp/iasr/19/217/tpc217.html>). In the 2015 season, the epidemic that started in the

(Continued on page 2')

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Kanto region spread nationwide and peaked in week 28 (Fig. 3). It then subsided but the patient number has again been increasing since autumn (Fig. 1).

Among reported cases through week 50 of 2015, those 9 years of age or under occupied 93%, and those aged 5 years made up the highest proportion (17% of total cases) (Fig. 4). Though the epidemiology of erythema infectiosum among adults is unclear as surveillance is based on the pediatric sentinel notifications, local epidemics among adults have been reported (see p. 5 of this issue). Information on the epidemiological situation abroad is limited, but outbreaks and fatal fetal cases have been reported (see p. 11 of this issue).

Transmission route and clinical picture

The incubation period of PVB19 is 4-15 days. It is transmitted through droplet or contact infection and is transmissible before clinical onset, but generally noninfectious post onset of the typical erythema (see p. 3 of this issue). As the blood derived from PVB19-infected patients pre-onset poses a risk for infection, raw plasma materials have been all screened for PVB19 by the agglutination method (receptor-mediated hemagglutination assay) since 1997 (IASR 19: 52, 1998). During the 11 year period till 2007, 9 infections due to transfusion blood-derived products were reported. In 2008, the CLEIA method (chemiluminescent enzyme immunoassay), whose sensitivity was as high as 10^6 copies/mL, was introduced, and since 2008 to 2015, only one blood product-derived infection was reported (see p. 9 of this issue).

One in four PVB19 infection cases is asymptomatic. While PVB19 infection confers lifelong immunity, the virus may cause persistent infection among immunocompromised persons.

Among adults, differential diagnosis is difficult due to variety of manifestations. In one study, about 30% of measles-suspected cases older than 20 years of age were found positive for the PVB19 genome (see p. 4 of this issue). Among adults (particularly women), PVB19 infection frequently manifests as arthritis. Other complications include transient aplastic crisis among hemolytic anemia patients and chronic anemia among immunocompromised persons.

When pregnant women are infected with PVB19, transplacental infection occurs in about 20% of the cases (see p. 7 of this issue), and about 10% of them experience miscarriage or stillbirth. Fetal hydrops is a frequent complication when mothers are infected before 20 weeks of gestation (particularly 9 to 16 weeks), but the risk decreases after 28 weeks of gestation. As transplacental infection can occur from asymptomatic cases, pregnant women who have frequent contact with children (such as those with young children or in occupational settings that involve children) should take particular care to reduce the chance of infection.

Laboratory diagnosis of PVB19

Routine laboratory diagnosis includes the titration of IgM and IgG antibodies using enzyme immunoassay and the detection of PVB19 DNA by PCR test. In case of primary infection, IgM antibody can be detected about 2 weeks post infection, when the erythema appears. IgM remains positive for about 3 months. IgG antibody is detectable a few days after the appearance of the IgM antibody, and is maintained lifelong. To determine whether an infection is primary or not, one needs to take into account the clinical picture, the PVB19 IgM antibody data and PVB19 DNA data (see p. 9 of this issue). The real-time PCR test can be used for estimating the clinical stage or the time course of infection. Utilization of a laboratory test for a "pregnant woman with erythema, who is strongly suspected of PVB19 infection" is covered by the national health insurance.

Measures to be taken against erythema infectiosum

Erythema infectiosum is generally a pediatric disease with good prognosis. However, PVB19 infection may become serious among immunocompromised persons and may cause fetal infection with serious outcome. It is important to note that preventing disease spread is challenging due to several reasons, e.g. differential diagnosis is difficult due to diverse manifestations, asymptomatic cases are infectious, and the virus is shed 1 week before the appearance of symptoms. In epidemic seasons and epidemic areas, special measures, such as intensified hospital infection control and hygienic practices in the family setting, should be implemented so as to protect persons at risk.

Figure 3. Weekly number of reported erythema infectiosum cases per sentinel by prefecture, 2015, Japan
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of December 16, 2015)

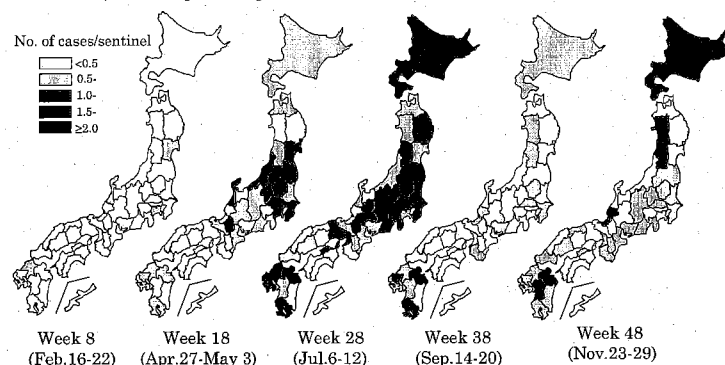
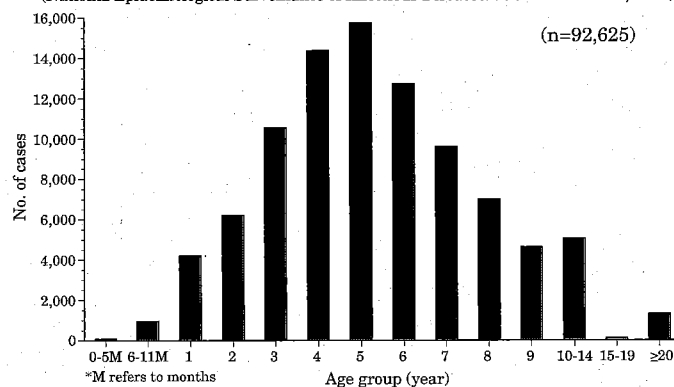


Figure 4. Age distribution of erythema infectiosum cases 2015, Japan
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of December 16, 2015)



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